

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 11 月 11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/096806 A1(51) 国際特許分類: C07D 473/30, 473/18, 473/06, 473/04,  
473/22, A61K 31/52, 31/5377, A61P 43/00, 29/00, 19/02,  
37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006104

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 27 日 (27.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-125715 2003 年 4 月 30 日 (30.04.2003) JP  
特願 2003-352423

2003 年 10 月 10 日 (10.10.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬  
株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町  
2丁目2-8 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

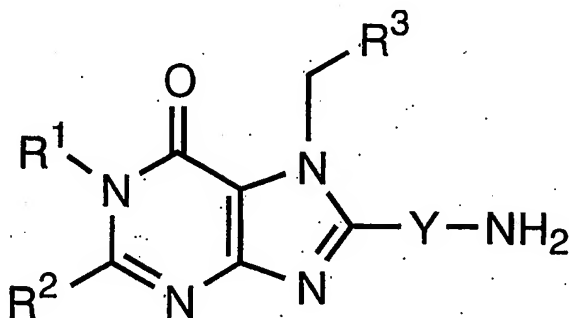
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中平 博之

(NAKAHIRA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大  
阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社内  
Osaka (JP). 方違 均 (HOCHIGAI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒  
5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住  
友製薬株式会社内 Osaka (JP).(74) 代理人: 五十部 穂 (ISOBE, Yutaka); 〒5540022 大阪  
府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会  
社 知的財産部内 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

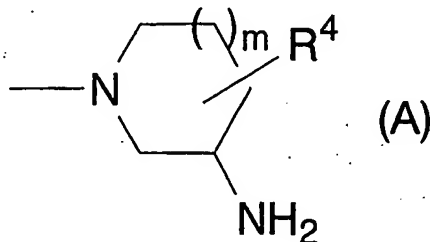
[続葉有])

(54) Title: FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾール誘導体



(I)



(A)

(57) Abstract: A compound represented by the following formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either. The compound has high DPP-IV inhibitory activity and has been improved in safety, toxicity, etc. (I) [In the formula, R<sup>1</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, optionally substituted aryl, etc.; and -Y-NH<sub>2</sub> represents, e.g., a group represented by the formula (A) (wherein m is 0, 1, or 2; and R<sup>4</sup> is absent or one or two R<sup>4</sup>'s are present, the R<sup>4</sup>'s each independently representing optionally substituted alkyl, etc.).]

[続葉有])

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/096806 A1



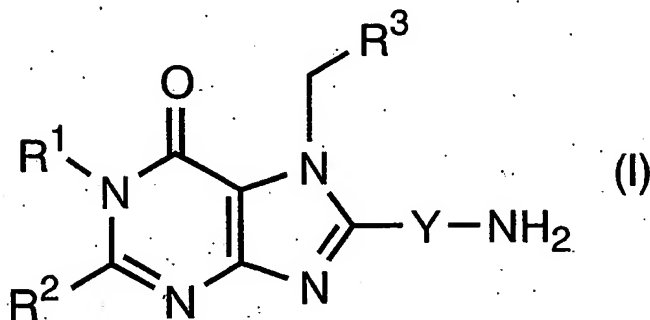
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

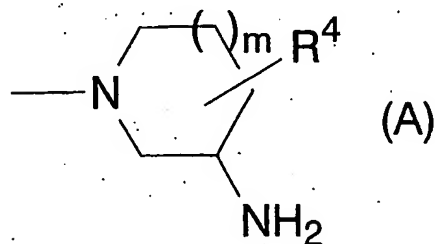
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

DPP-IV阻害活性が高く、安全性、毒性等で改善された化合物として、下記式 (I) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を提供する。



〔式中、 $R^1$  は水素原子、置換されてもよいアルキル基等を表す。 $R^2$  は水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基等を表す。 $R^3$  は水素原子、置換されてもよいアリール基等を表す。 $-Y-NH_2$  は式 (A)



で表される基等を表す。(mは0、1または2を表し、 $R^4$  は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、置換されてもよいアルキル基等を表す。)]



## 明細書

## 縮合イミダゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明は、医薬として有用な新規な縮合イミダゾールに関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合イミダゾールに関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合イミダゾールを有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

10

## 背景技術

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(J.Langner and S. Ansorge編集 "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477)。

25

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(L.B.Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中にお

30

ける代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(T. J. Kiefferら, Endocrinology, Vol. 136, p3585-3596, 1995)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(R. A. Pedersonら, Diabetes Vol. 47, p1253-1258, 1998)。

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば国際公開第02/02560号パンフレットでは、ピペラジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/068420号パンフレットおよび国際公開第03/004496号パンフレットでは、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第03/024965号パンフレットでは、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/024698号パンフレットでは、キサンチン誘導体がホスホジエステラーゼV阻害剤として有効であることが報告されている。

## 25 発明の開示

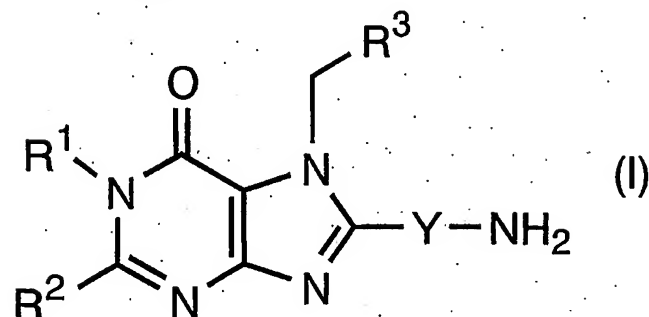
本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（以下必要に応じ本発明

化合物と略称することがある) が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

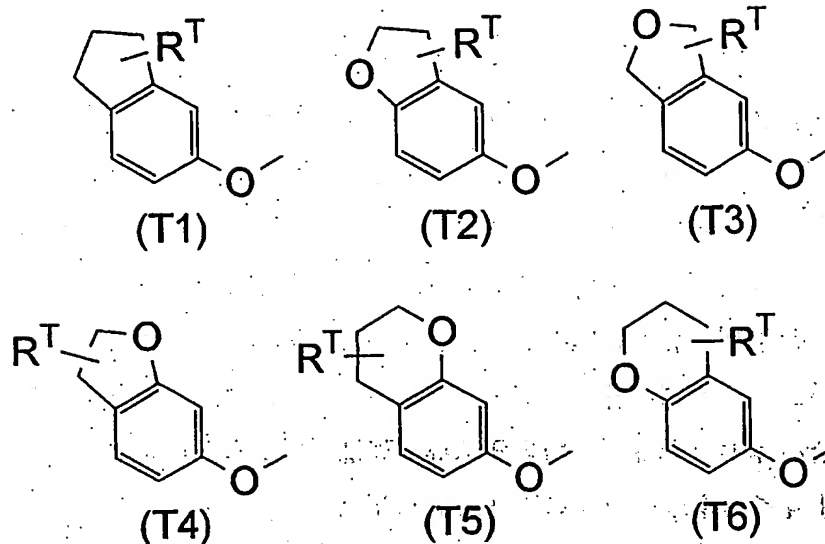
すなわち、本発明は：

5. [1] 式 (I)



[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

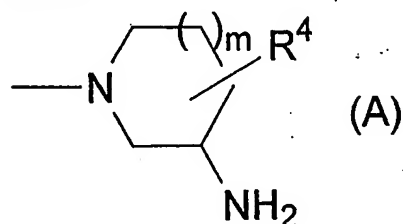
10.  $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または下記式 (T1) ~ (T6) で表される基：
- 20



(式中、 $R^T$ は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^T$ が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)を表し；

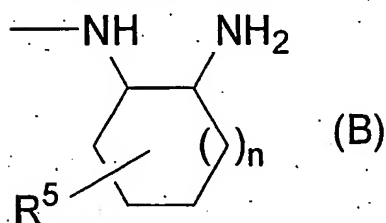
$R^3$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

$-Y-NH_2$  は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。



(式中、 $m$ は0、1、または2を表し、 $R^4$  は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよ

いアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^4$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、



5

(式中、 $n$ は0、1、または2を表し、 $R^5$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^5$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

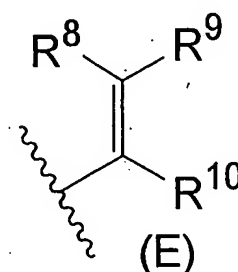
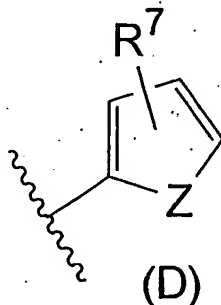
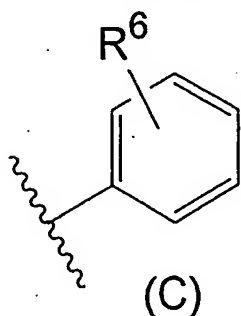
10

[2]  $-Y-NH_2$  が式 (A) で表される基であり、 $m$ が1もしくは2であるか、または、 $-Y-NH_2$  が式 (B) で表される基であり、 $n$ が1もしくは2である、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

15

[3]  $R^3$  が下記式 (C)、(D) または (E) のいずれかの基である、[1] ~ [2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

20



(式中、 $Z$ は、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{11})-$ を表し、

$R^6$  は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、または置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基を表すか、または2つの $R^6$  が一緒になって $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基を表し、

$R^7$  は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

$R^8$  はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^9$  は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{10}$  は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

$p$  は0、1または2を表し、

$R^{11}$  は水素原子またはアルキル基を表す。) )

[4]  $R^3$  が式 (C) もしくは式 (E) である [3] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5]  $R^3$  が式 (C) であり、 $R^6$  が、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基またはシクロアルキルカルボニル基である [4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[6]  $R^3$  が式 (C) であり、 $R^6$  が、1つ存在し、ハロゲン原子である、[4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[7]  $R^3$  が2-クロロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、または2-シアノ-5-フルオロフェニルである、[4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8]  $R^1$ が水素原子、炭素原子数1から3の置換されていてもよいアルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[9]  $R^1$ が式： $-R a-R b-R c$ で表される基である、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。ここで、

$R a$ はアルキレン鎖を、

$R b$ は単結合またはカルボニル基を、

$R c$ は置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す、

[10]  $R^1$ が水素原子、メチル、またはエチルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11]  $R^1$ がメチルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12]  $R^2$ が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13]  $R^2$ がシアノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または置換されてもよいアリールオキシ基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14]  $R^2$ が置換アリールオキシ基である、[13]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[15]  $R^2$ が置換ヘテロアリールオキシ基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

5 [16]  $R^2$ が式(T1)～(T6)で表される基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

10 [17]  $R^2$ が、式： $-O-T_x-O-T_y$  (式中、Oは酸素原子を表し、 $T_x$ はフェニレン基、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、またはチオフェンジイル基を表し、 $T_y$ は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルアルキル基、または置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。) で表される基である、[1]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

15 [18]  $T_x$ がフェニレン基である、[17]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

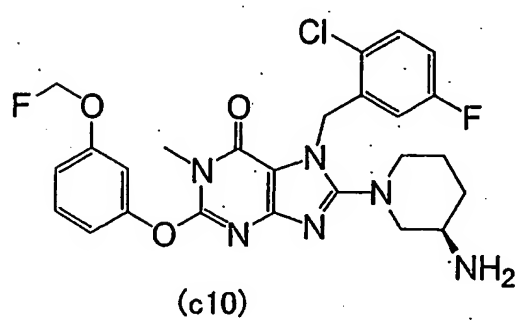
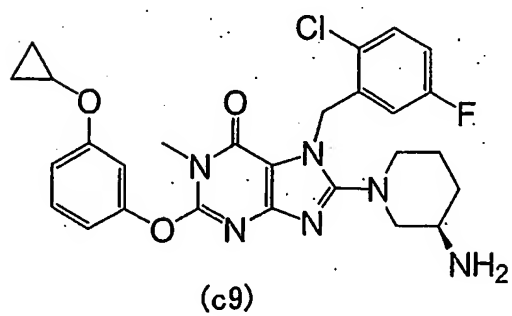
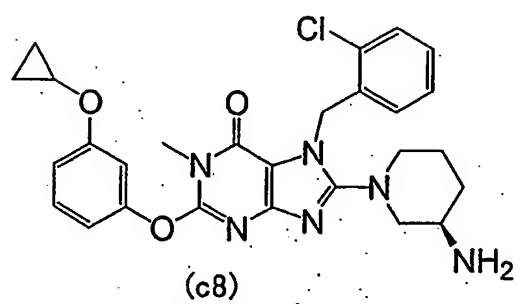
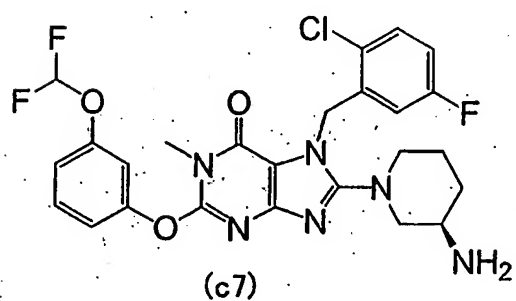
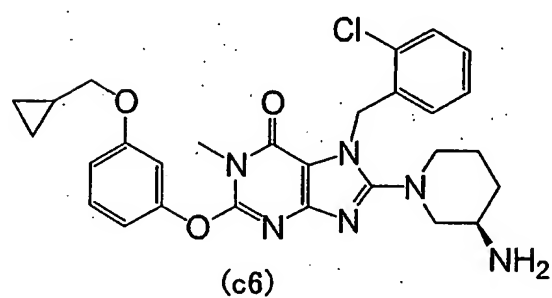
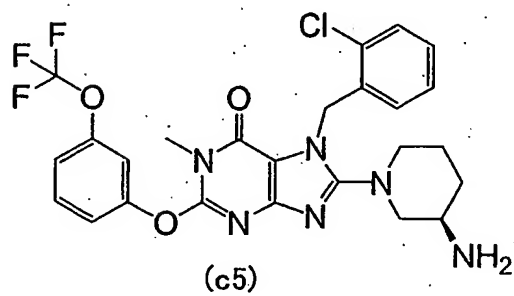
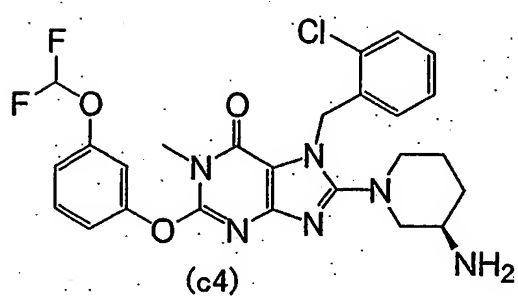
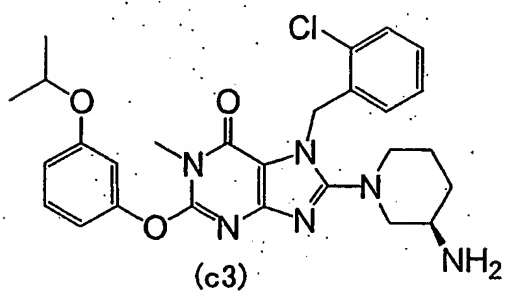
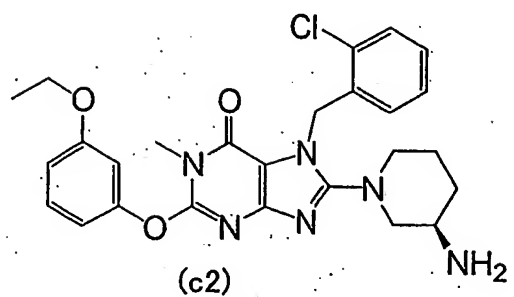
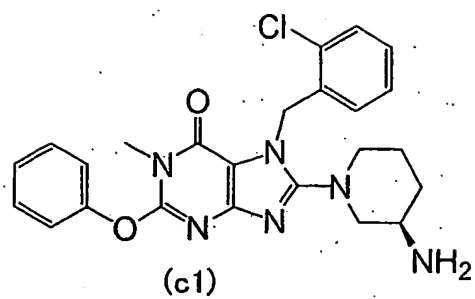
[19]  $T_x$ がm-フェニレンである、[18]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

20 [20]  $T_y$ が、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、または置換されてもよいシクロアルキルアルキル基である、[19]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

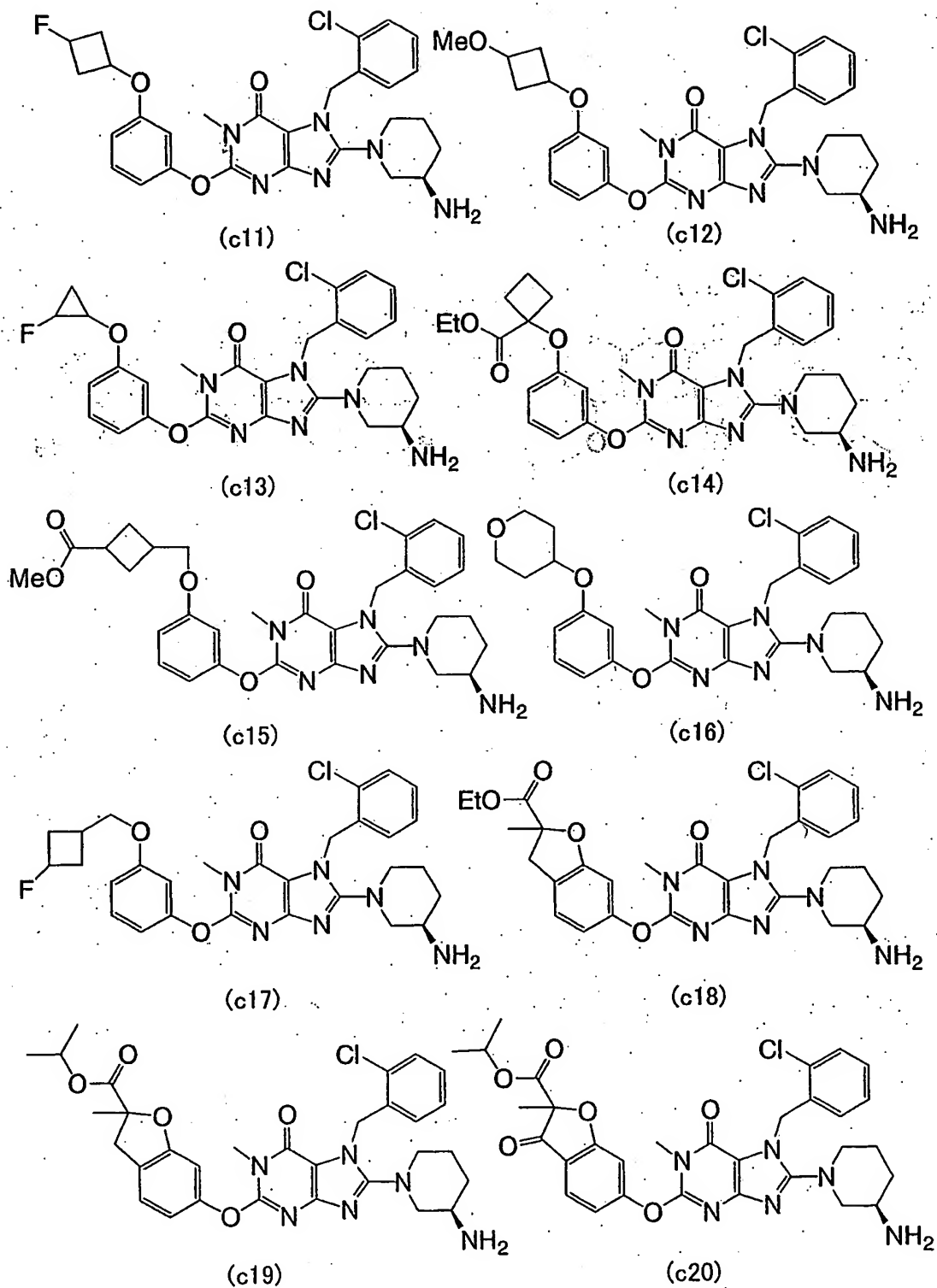
[21]  $T_y$ で表される基の置換基が、ハロゲン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基である、[20]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[22] 式(I)で表される化合物が、下記式(c1)～(c36)：

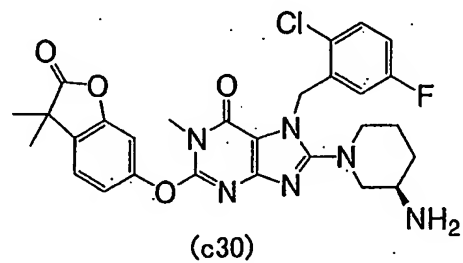
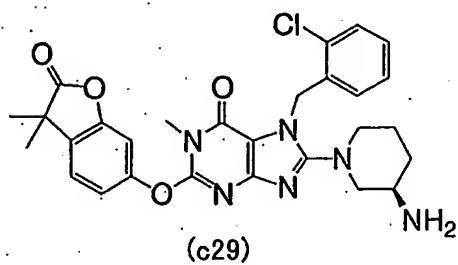
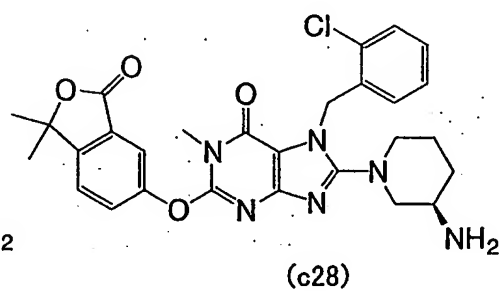
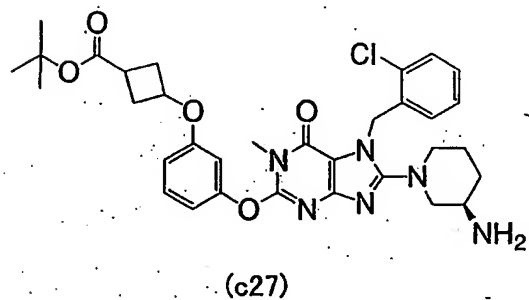
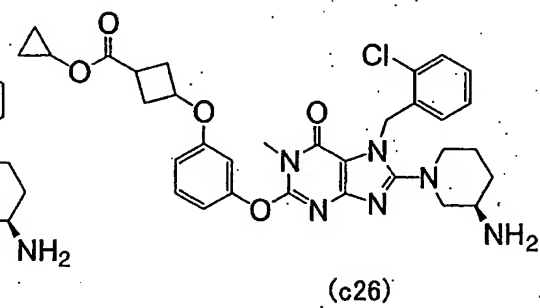
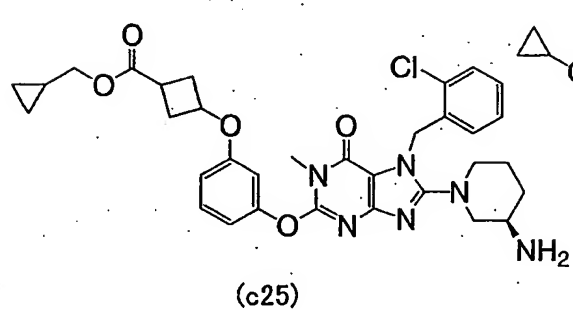
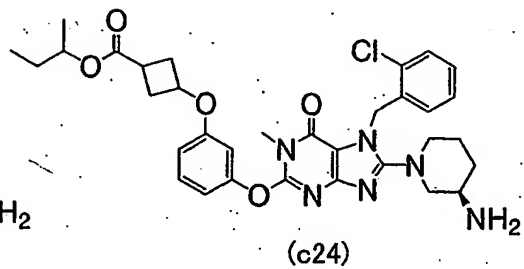
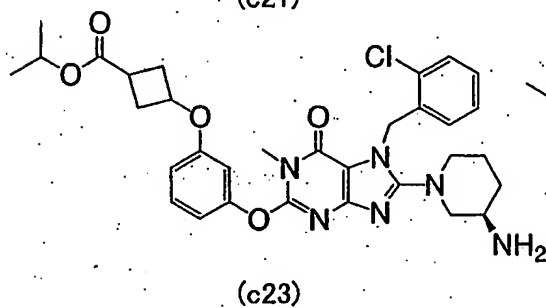
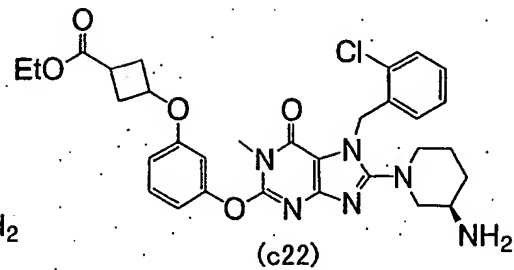
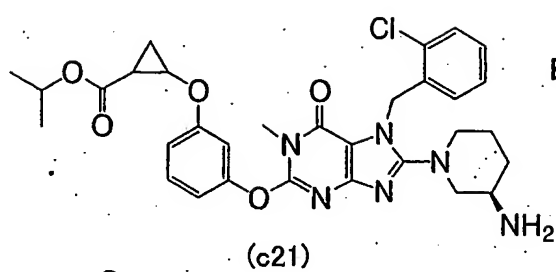




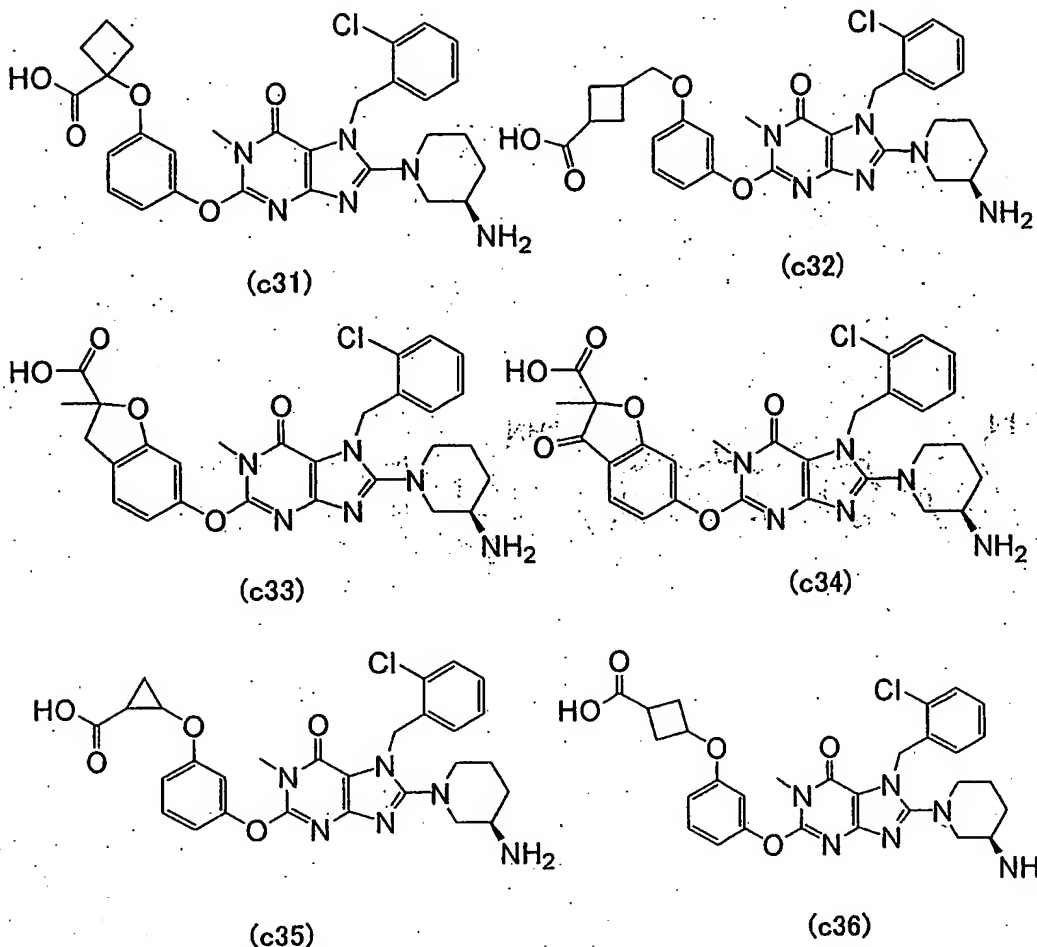
10



11



1 2



である、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

5 [2 3] [1] ~ [2 2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[2 4] [1] ~ [2 2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

10 [2 5] [1] ~ [2 2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、

[2 6] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、[1] ~ [2 2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、

[2 7] 糖尿病治療剤の製造のための、[1] ~ [2 2] のいずれかに記載の化

合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、または

[28] 治療を必要とする患者に、[1] ~ [22] のいずれかに記載の化合物  
もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与す  
ることからなる、糖尿病の治療方法に関する。

本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。  
特に[16] および[17] に含まれる化合物は、経口吸収性に優れている。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義  
される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数  
である。

15  $R^T$ が複数あるとき、または置換基が複数あるときの複数とは2以上の整数を表  
し、好ましくは2、3、4または5を表す。さらに好ましくは2または3を表す。

「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」および「低級アルキルカルボニル」  
のアルキル部分等における「低級」とは、特に記載のない限り炭素数1から6のアル  
キル基およびアルコキシ基等を表すものとする。

20  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては  
、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば  
、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には  
、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-  
ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

25  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として  
は、例えば(1)ハロゲン原子、(2)置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基  
、(3)置換されてもよいアロイル基、(4)置換されてもよいアリールアミノカル  
ボニル基、(5)置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基、(6)  
置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基、(7)カルボキシ基  
30 、(8)置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(9)置換されてもよいカル

パモイル基、(10) 置換されてもよいシクロアルキル基、(11) 置換されてもよいアリール基、(12) 置換されてもよいアリールオキシ基、(13) 置換されてもよいアリールスルホニル基、(14) アルキルスルホニル基、(15) 置換されてもよいアラルキルスルホニル基、(16) 水酸基、または(17) 置換されてもよいアルコキシ基等が挙げられる。

(1) ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

(2) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子を1から2を有する5から10員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジル等が挙げられる。

「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）

(d) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルま

たはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(e) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(f) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(g) シアノ基、

(h) カルボキシ基、

(i) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(j) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(k) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。）、

または(l) アミノ基等が挙げられる。

(3) 「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば炭素数11

以下のアリールカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。

「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、例えば、

(a) 水酸基、

5 (b) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。） 、

(c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。） 、

(d) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。） またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。） で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。） 、

(e) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。） 、

25 (f) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。） またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。） で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ



シ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

5 (g) シアノ基、

(h) カルボキシ基、

(i) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

10 (j) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

15 (k) アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。）、

(l) メチレンジオキシ、

(m) エチレンジオキシ、

(n) 含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホニリル等が挙げられる。）、

20 (o) シクロアルキルオキシ基（例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロプロピルオキシエトキシ等が挙げられる。）、

25 (p) シクロアルキルオキシ基（例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的

には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。）、

または(q)アミノ基等が挙げられる。

- 5 (4) 「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」におけるアリール基としては例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(3)の「置換されてもよいアロイル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

- 10 (5) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

- 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。
- 15

(6) 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における含窒素ヘテロアリールとしては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における含窒素ヘテロアリールとして例示したものが挙げられる。

- 「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記(2)の「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール」における置換基として例示したものが挙げられる。
- 20

- (8) 「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニル基としては、例えば炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブトキシ等）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。
- 25

「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えば

- 30 (a)水酸基、

(b)カルボキシ基、

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

）、

(d)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(e)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基（具体的には、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、2-プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシまたはtert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。）、

(f)アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(g)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたアミノ基、

(h)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたカルバモイル基、

(i)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたスルファモイル基、

(j)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）で置換されたウレイド基、

(k)アルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数1から4のアルキルオキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシまたはtert-ブチルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、2-プロ

ボキシカルボニルオキシまたはtert-ブチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、

(l)シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的には、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシまたはシクロヘプチルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、

(m)フェニル、

(n)5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル、

(o)5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、

(p)1,3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、

(q)テトラヒドロフラニル、

(r)含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホニル等が挙げられる。）、

または(s)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。

(9)「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン（該ピロリジンはさらに水酸基で置換されていてもよい。）、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されていてもよい）等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモ

イル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

- (10) 「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。）、アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる）、またはフッ素原子等が挙げられる。

(11) 「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、  
(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(d) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロ

エチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(e) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

5 (f) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

15 (g) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基：

(aa) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

20 (bb) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

25 (cc) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(h) シアノ基、

(i) カルボキシ基、

30 (j) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメ

トキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

5. (k)アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されてもよいカルバモイル基(具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

(l)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。)、

(m)メチレンジオキシ、

10. (n)エチレンジオキシ、

または(o)フェニルオキシ等が挙げられる。

(12)「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

15. 「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記(11)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

(13)「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。

20. 「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記(11)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

(14)「アルキルスルホニル基」のアルキルスルホニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

25. (15)「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキルスルホニル基としては、例えば、置換されてもよいアルキレン鎖(例えば、メチレン、エチレンまたはプロピレン等が挙げられる。置換基としては、例えば、フッ素原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、メチル、エチル、プロピルまたは2-プロピル等が挙

げられる。)に、前記(13)の「置換されてもよいアリールスルホニル基」が結合したものが挙げられる。

(17)「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記(8)の「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

10  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいシクロアルキル基」のシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

15  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  で示される「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

20  $R^2$  における「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」のシクロアルキルオキシ基としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。

25  $R^2$  における「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

30  $R^2$  における「置換されてもよいアルケニル基」のアルケニル基としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロ



ペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアルケニル基」の置換基としては、

(a)水酸基、

(b)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等  
5 が挙げられる。）

(c)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル  
10 等が挙げられる。）

(d)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等  
15 が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が  
20 挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）

(e)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1  
25 から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）

(f)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等  
30 が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ

シ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(g) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基：

5 (aa)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

10 (bb)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

15 (cc)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(h)シアノ基、

(i)カルボキシ基、

20 (j)アルコシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトシカルボニルまたはエトシカルボニル等が挙げられる。）、

(k)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

25 (l)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。）、  
または(m)フェニルオキシ等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、

30 (a)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、

更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

5 (b)アルキルカルボニル基（例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。）、

(c)アロイル基（例えば炭素数11以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。）、

10 (d)アルキルスルホニル基（例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。）、

(e)アリールスルホニル基（例えば炭素数10以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。）、

15 (f)置換されてもよいアリール基（例えば炭素数10以下のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-  
20 プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、アルコキシ基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。）、

または(g)アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる）等が挙げられる。

25 また、置換されてもよいアミノ基には、(h)イミドも挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ベンゼ  
30 ンスルホニルアミノ、フタルイミド、スクシンイミドまたはマレイミド等が挙げら

れる。

$R^2$  における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、

(a)アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、  
5. 更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）

または(b)以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいアリール基（例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる）が挙げられる。

(aa)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子  
10 等が挙げられる。）

(bb)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシ基（アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ  
15 等が挙げられる。）

(cc)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）  
20

「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

25 また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、  
30 ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

## 2.9

$R^2$  における「置換されてもよいアルコキシ基」におけるアルコキシとしては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

5  $R^2$  における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

10  $R^2$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニルとしては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル等が挙げられる。

15  $R^2$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

$R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数 6 から 10 個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

20  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

25 (c) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）

30 (d) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ

## 3.0

、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)で置換されたアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。)、

(e) アルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(f) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。)、

(g) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

(aa) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

(bb) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されてもよいアルキル基(アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(cc) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(h) シアノ基、

(i)カルボキシ基、

(j)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(k)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(l)アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。）、

(m)メチレンジオキシ、

(n)エチレンジオキシ、

(o)置換されてもよいフェニルオキシ基（置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。）、

(p)フェニル、

(q)含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニリルまたはピペラジニル（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい）等が挙げられる。）、

(r)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基（シクロアルキルオキシ部分は例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチ

ルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。具体的には、例えば、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メトキシシクロプロピルオキシまたは3-フルオロシクロプロピルオキシ等が挙げられる。）、

5 (s)ジフルオロメチレンジオキシ、

(t)アルケニル基（例えば、炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。）、

10 (u)ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいアルケニル基（例えば、炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。）、

(v)アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル等が挙げられる。）で置換されてもよいアミノ基（具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはジメチルアミノ等が挙げられる。）、

15 (w)アルキルカルボニル基（例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。）、

(x)アセトキシ、

20 (y)アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）

25 または(z)シクロアルキルオキシ基（例えば、低級シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基が挙げられ、更に具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ



、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシまたはシクロプロピルオキシエトキシ等が挙げられる。)等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアリールオキシ基」のアリールオキシ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアリールオキシ基」の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。また、 $R^2$  における「置換されてもよいアリールオキシ基」における置換基には、前記の他、後に述べる式： $-O-Ty$  として表される基も含まれる。

$R^2$  における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」におけるアリールオキシカルボニル基としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルまたは1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアラルキル基」としては例えば置換されてもよいアルキレン鎖に置換されてもよいアリール基が結合したものが挙げられる。

「アリール」部分としては例えば、炭素数6から10のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニルまたはナフチル等が挙げられる。「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいアルキレン鎖」のアルキレン鎖としては例えば、炭素数1から4のアルキレン鎖が挙げられ、具体的には例えば、メチレン、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン等が挙げられる。「置換されてもよいアルキレン鎖」

部分の置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。  
5 置換基の数としては1または2以上が挙げられる。また、隣接したまたは同一炭素上の2つのアルキル基が結合して炭素数3から10個のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）を形成してもよい。

10  $R^2$  における「置換されてもよいアラルキルオキシ基」のアラルキル基としては、前記  $R^2$  における「置換されてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。「置換されてもよいアラルキルオキシ基」における「置換されてもよいアリール基」部分の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

15  $R^2$  における「置換されてもよいアロイル基」のアロイル基としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアロイル基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。  
20

$R^2$  における「置換されてもよいアリールチオ基」のアリールチオ基としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

25  $R^2$  における「置換されてもよいアリールチオ基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

30  $R^2$  における「置換されてもよいアリールスルフィニル基」のアリールスルフィニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアリールスルフィニル基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

5  $R^2$  における「置換されてもよいアリールスルホニル基」のアリールスルホニル基としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

10  $R^2$  における「置換されてもよいアリールスルホニル基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアルキルチオ基」のアルキルチオ基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、2-プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。

15  $R^2$  における「置換されてもよいアルキルチオ基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

20  $R^2$  における「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」のアルキルスルフィニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、2-プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

25  $R^2$  における「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」の置換基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

30  $R^2$  における「置換されてもよいアルキルスルホニル基」のアルキルスルホニル基としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、2-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

5 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員、単環または2環式のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、  
10 イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジルまたはジベンゾフラニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

15 (1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(3) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、  
20 、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、  
25 、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル  
30 またはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、

トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

5 (5) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(6) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

10 15

(7) シアノ基、

(8) カルボキシ基、

(9) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

20

(10) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

25

または(11) 置換されてもよいアリール基（例えば炭素数10以下のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。置換基としてはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1か

30

ら6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。) またはアルコキシ基(例えば、炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) 等が挙げられる。) 等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。また $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」における置換基には、前記の他、後に述べる式： $-O-Ty$ として表される基も含まれる。

$R^2$  における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。

$R^2$  における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハ

ロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニルまたはペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

5.  $R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の含窒素飽和ヘテロ環基としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフランニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

15 (1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

20 (3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオ  
25  
30  
ロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

5 (5) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エト  
10 キシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(6) シアノ基、

15 または (7) オキソ基等が挙げられる。

$R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、前記  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」におけるアルキル基として例示したものが挙げられる。

$R^3$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

20 (1) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

(2) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルキル基 (アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数 1 から 4 のアルキル基等  
25 が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオ  
30



ロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(3) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

5 (4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

15 (5) シアノ基、

(6) カルボキシ基、

(7) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

20 (8) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

25 (9) アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル等が挙げられる。）、  
または(10) 含窒素飽和ヘテロ環基（例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

30  $R^3$  における「置換されてもよいシクロアルキル基」は、前記  $R^1$  および  $R^2$  に

における「置換されてもよいシクロアルキル基」と同義である。

R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。好ましくは、フェニルが挙げられる。

R<sup>3</sup> における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭

素数 1 から 4 のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

5

(6) シアノ基、

(7) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）、

10

(8) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（具体的には、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

15

(9) アルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル等が挙げられる。）で置換されてもよいアミノ基（具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはジメチルアミノ等が挙げられる。）、

(10) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子または塩素原子等が挙げられる。）で置換されてもよいフェニル基（具体的には、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニルまたは4-クロロフェニル等が挙げられる。）、

20

(11) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基（具体的には、シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）、

25

(12) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基（具体的には、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニルまたはシクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル等が挙げられる。）、

(13) カルボキシ基、

30

(14) ピロリジニル基、

- (15) ピペリジル基、
- (16) モルホリニル基、
- (17) ピペラジニル基、
- (18) メチレンジオキシ、

5. または(19) エチレンジオキシ等が挙げられる。

$R^3$  における「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、(1) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、(2) アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)等が挙げられる。置換されたビニル基の具体例としては、1-プロピレン、2-メチル-1-プロピレンまたは2-クロロ-1-プロピレン等が挙げられる。

15  $R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

$R^3$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」の置換基としては、前記 $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

20  $R^4$  および $R^5$  における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

$R^4$  および $R^5$  における「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

25  $R^4$  および $R^5$  における「置換されてもよいアルコキシ基」の置換基としては、前記 $R^2$  における「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

30  $R^4$  および $R^5$  における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば

、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基としては、例えば

(1) 水酸基、

(2) アミノ基、

(3) シアノ基、

(4) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(5) アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(6) 以下の(a)、(b)、(c)、(d)、または(e)のいずれかで置換されてもよいアミノ基：

(a) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(b) アルキルカルボニル基（例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。）、

(c) アロイル基（例えば炭素数11以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。）、

(d) アルキルスルホニル基（例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。）、

(e) アリールスルホニル基（例えば炭素数10以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。）、

(具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ

、メチルエチルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノまたはメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ等が挙げられる。）、

5 または(7) 含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル等が挙げられる。)、等が挙げられる。

10  $R^4$  および  $R^5$  における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

$R^4$  および  $R^5$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)、

15 (2) アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

または(3) アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピルまたは2-プロピル等が挙げられる。))等が挙げられる。

20  $R^4$  および  $R^5$  における「置換されてもよいアラルキル基」は、前記  $R^2$  における「置換されてもよいアラルキル基」と同義である。

$R^4$  および  $R^5$  における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば、

25 (1) アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)、

(2) アルキルカルボニル基(例えば、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。)、

30 (3) アロイル基(例えば炭素数11以下のアリールカルボニル基が挙げられ、具

体的には、例えば、ベンゾイルまたはナフトイル等が挙げられる。）、

(4) アルキルスルホニル基（例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メタンスルホニルまたはエタンスルホニル等が挙げられる。）、

5 (5) アリールスルホニル基（例えば炭素数10以下のアリールスルホニル基が挙げられ、具体的には、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル等が挙げられる。）、

または(6) アルコキシカルボニルメチル（該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基（メチル、エチル、プロピルまたは2-プロピル等）で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と  
10 共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。）等が挙げられる。

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」のアルコキシカルボニル基としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。  
20

R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイル等が挙げられる。  
25

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたは  
30

プロピルで置換されてもよい)等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、ピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

$R^4$  または  $R^5$  が2個存在するときは同一または、異なる炭素上にあってよい。

- 5      2つの  $R^4$  または  $R^5$  が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

$R^6$  における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

- 10       $R^6$  における「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されたチオ基が挙げられる。具体的には例えば、メチルチオ、エチルチオまたはプロピルチオ等が挙げられる。

- 15       $R^6$  における「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されたスルフィニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルまたはプロピルスルフィニル等が挙げられる。

- 20       $R^6$  における「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）で置換されたスルホニル基が挙げられる。具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはプロピルスルホニル等が挙げられる。

- 25       $R^6$  における「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。

- 30       $R^6$  における「ハロアルキル基」としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げ



られ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)が挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)で置換されたオキシ基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「ハロアルコキシ基」としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。)で置換されたアルコキシ基(アルコキシ部分としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシまたはプロポキシ、ブトキシ等が挙げられる。)が挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)が挙げられる。「置換されてもよいアミノ基」の具体例としては、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノまたはプロピルアミノ等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、具体的には、例えば、アルキル基(例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。)が挙げられる。「置換されてもよいカルバモ

イル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

5  $R^6$  における「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは2-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。）。

10  $R^6$  における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」のアルキルカルボニル基としては、低級アルキルカルボニル等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に具体的には、アセチルまたはプロピオニル等が挙げられる。

15  $R^6$  における「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）が挙げられ、具体的には、トリフルオロメチルカルボニルまたはペンタフルオロエチルカルボニル等が挙げられる。

20  $R^6$  における「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数3から10のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。

25  $R^6$  における「置換されてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えば、炭素数6から10個のアリール基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

$R^6$  における「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）。

30 (2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ

、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。）、

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、  
5 具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等  
10 が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロ  
15 ポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）、

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、  
20 具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコキシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメト  
25 プロキシ等が挙げられる。）、

(6) シアノ基、

(7) メチレンジオキシ、

または(8) エチレンジオキシ等が挙げられる。

R<sup>6</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基  
30 としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以

上（例えば1ないし4個）を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員、単環または2環式のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリルまたはイソオキサゾリル等が挙げられる。

「置換されてもよいヘテロアリアル基」における置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）

(2) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）

(3) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）

(4) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）

(5) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルコ

キシ基（アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

または（6）シアノ基等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における含窒素ヘテロアリールとは、例えば、1から2個の窒素原子を有する5から6員環の基が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルまたはピリダジニル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「置換されてもよい含窒素ヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

（1）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

（2）アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルまたはヘキシル等が挙げられる。）、

（3）ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。）またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）、

(4) アルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。)、

5. (5) ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。) またはアルコキシ基 (例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。) で置換されたアルコキシ基 (アルコキシ部分は例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等が挙げられる。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、
- 10 または (6) シアノ基等が挙げられる。

- 15  $R^6$  における「 $C_1 - 3$  アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはプロピレンジオキシ等が挙げられる。

$R^7$  における「ハロゲン原子」としては、前記 $R^6$  における「ハロゲン原子」として例示したものが挙げられる。

- 20  $R^7$  における「アルキル基」としては、前記 $R^6$  における「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

$R^7$  における「ハロアルキル基」としては、前記 $R^6$  における「ハロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

$R^7$  における「シクロアルキル基」としては、前記 $R^6$  における「シクロアルキル基」として例示したものが挙げられる。

- 25  $R^7$  における「アルコキシ基」としては、前記 $R^6$  における「アルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

$R^7$  における「ハロアルコキシ基」としては、前記 $R^6$  における「ハロアルコキシ基」として例示したものが挙げられる。

- 30  $R^{11}$  における「アルキル基」としては、前記 $R^6$  における「アルキル基」として例示したものが挙げられる。

R<sup>a</sup>における「アルキレン鎖」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等が挙げられる。

5. R<sup>c</sup>における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」は、それぞれ前記R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリール基」および「置換されてもよいアリールオキシ基」と同義である。

- 10 R<sup>T</sup>における「ハロゲン原子」としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる

- 15 R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシル等が挙げられる。

R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えばアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

- 20 R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては、例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。

- 25 R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）等が挙げられる。

- 30 R<sup>T</sup>における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」におけるアルコキシカルボニル基としては、例えば炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等）で置換されたカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、またはte

tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

5  $R^T$  における「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」における置換基としては、例えばシクロアルキル基（例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。）等が挙げられる。

$R^T$  における「飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基」における飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルなどが挙げられる。

10  $R^T$  における「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としてはアルキル基（例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、またはブチル等が挙げられる。）等が挙げられる。「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、またはメチルプロピルカルバモイル等が挙げられる。

20 2つの $R^T$  が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、もしくはプテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

$R^2$  が式： $-O-T_x-O-T_y$ を表す時、 $T_x$ として表されるフェニレン基、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、およびチオフェンジイル基の結合位置は、結合が可能な原子上であればいずれの位置でもよい。

25  $T_y$  における「置換されてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、またはヘキシル等が挙げられる。

30  $T_y$  における「置換されてもよいアルケニル基」のアルケニル基としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロ



ペニル、メチルプロペニル、ブテニル、またはメチルブテニル等が挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよいシクロアルキルアルキル基」におけるシクロアルキルアルキル基としては、例えば炭素数3から6のシクロアルキル基で置換された炭素数1から4のアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、またはシクロヘキシルメチル等が挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよい飽和ヘテロ環基」における飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員環の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジオキソチオピラニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、またはチアゾリジニルなどが挙げられる。

Tyにおける「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキルアルキル基」、および「置換されてもよい飽和ヘテロ環基」における置換基としては、例えば、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）、

(3) オキソ基、

(4) シアノ基、

(5) カルボキシ基、

(6) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、

更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、

イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシル等が挙げられる。）、

- 5 (7) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。）、水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。）、またはシクロアルコキシ基（例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、  
10 またはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。）で置換されたアルキル基（アルキル部分としては、例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、またはブチル等が挙げられる。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフル  
15 オロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、パーフルオロエチル、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、エトキシカルボニル、またはシクロプロポキシメチル等が挙げられる。）、

- (8) アルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、エトキシ、プロ  
20 ポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブトキシ等が挙げられる。）、

- (9) アルコキシカルボニル基（例えば、炭素数1から4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、またはtert-ブ  
キシ等が挙げられる。）で置換されたカルボニル基が挙げられる。具体的には例え  
25 ば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、またはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。）、

- (10) ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素  
原子等が挙げられる。）またはシクロアルキル基（例えば炭素数3から6のシクロ  
アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シ  
クロペンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。）で置換されたアルコシ  
30 カルボニル基（具体的には、フルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカ

ルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、フルオロエトキシカルボニル、またはシクロプロピルメトキシカルボニル等が挙げられる。）、

(11) シクロアルコキシカルボニル基（例えば、シクロプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。）、

5 (12) 飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基（例えば、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員環の飽和ヘテロ環基オキシカルボニルまたはテトラヒドロピラニルオキシカルボニルなどが挙げられる。）、

(13) カルバモイル基、

10 (14) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、またはブチル等が挙げられる。）で置換されてもよいカルバモイル基（該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン、ピペリジン、またはモルホリン等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。具体例としては、例えば、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、またはモルホリノカルボニル等が挙げられる。）、

(15) アルキル基（例えば、直鎖または分枝状の低級アルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、更に具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、20 イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチル等が挙げられる。）、シクロアルキル基（例えば炭素数3から6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル等が挙げられる。）、またはアルコキシ基（例えば、低級アルコキシ基等が挙げられ、具体的には炭素数1から4のアルコキシ基が挙げられ、更に具体的には、メトキシ、25 エトキシ、プロポキシ、またはブトキシ等が挙げられる。）で置換されたスルホニルカルバモイル基（具体的には、メチルスルホニルカルバモイル、シクロプロピルスルホニルカルバモイル、またはメトキシスルホニルカルバモイル等が挙げられる。）、

(16) アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル等が挙げられる。）、

30 (17) アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル等が挙げられる。）、

(18) シクロアルキリデン基 (例えば、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、またはシクロヘキシリデンなどが挙げられる。)、

(19) テトラヒドロピラニリデン、

(20) テトラヒドロピラニル、

5 (21) ヘテロアリール基 (例えば窒素原子、硫黄原子、および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上 (例えば1ないし4個) を含む5ないし6員、単環または多環式の基が挙げられ、好ましくは5ないし6員で単環のヘテロ環基が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、ピラジ  
10 ル、ピリミジル、ピリダジル、トリアゾリル、トリアジニル、またはテトラゾリル等が挙げられる。)、

(22) アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ等が挙げられる。)、

(23) アルキルアミノカルボニルオキシ基 (例えば、ジメチルアミノカルボニル  
15 オキシ等が挙げられる。)、または

(24) アルコキシカルボニルアミノ基 (例えば、メトキシカルボニルアミノ等が  
挙げられる。)) 等が挙げられる。

$R^1$ としては、好ましくは、例えば水素原子、メチル、またはエチル等が挙げら  
20 れ、さらに好ましくはメチルが挙げられる。

$R^3$ としては、好ましくは、例えばハロゲン原子で置換されたフェニル基が挙げ  
られ、さらに好ましくは2-クロロフェニルが挙げられる。その他、2-クロロ-  
5-フルオロフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-メトキシ-5-  
フルオロフェニル、または2-シアノ-5-フルオロフェニルも、好ましい $R^3$ と  
25 して挙げられる。

$R^2$ としては、好ましくは、例えば置換されてもよいアリールオキシ基、置換さ  
れてもよいヘテロアリールオキシ基、または式 (T1) ~ (T6) で表される基等  
が挙げられ、さらに好ましくは置換フェニル基、または式 (T1) ~ (T6) で表  
される基が挙げられる。

30 上記、置換フェノキシ基における置換基としては、好ましくは、例えば式: -O

—Tyで表される基等が挙げられ、好適にはm-位で置換したものが挙げられる。

Tyとしては、好ましくは、例えば置換アルキル基、置換シクロアルキル基、または置換されてもよいシクロアルキルアルキル基等が挙げられる。

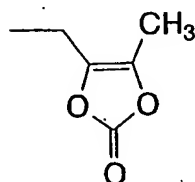
さらに、これら置換アルキル基、置換シクロアルキル基、および置換シクロアルキルアルキル基における置換基としては、好ましくは、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等が挙げられる。）、またはアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、またはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。）等が挙げられる。

10

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物（I）を再生することができるもの、具体的には、例えば式（I）で表される化合物のアミノ基：—NH<sub>2</sub>が、—NHQに誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Qは、以下の意義を有する。

15

(1)

(2) —COR<sup>1 7</sup>(3) —COO—CR<sup>1 8</sup> (R<sup>1 9</sup>)—OCOR<sup>2 0</sup>(4) —COOR<sup>2 1</sup>

20

[式中、R<sup>1 7</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、または置換されてもよいフェニル基もしくはナフチル基などのアリール基を表す。R<sup>1 8</sup>およびR<sup>1 9</sup>は独立して水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。R<sup>2 0</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、前記のアリール基またはベンジル基を表す。R<sup>2 1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはベンジル基を表す。]

25

好ましいQとしては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、R<sup>1 8</sup>が水素原子であり、R<sup>1 9</sup>が水素原子、メチルまたはエチルであり、R<sup>2 0</sup>が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの

化合物は、常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的条件下で元の化合物に変化するものであってもよい。

5

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

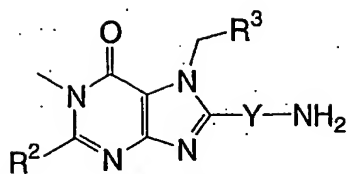
10

また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明には、本発明化合物(I)のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

15

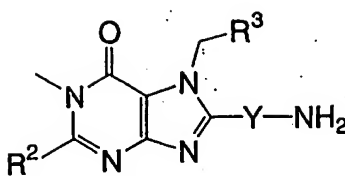
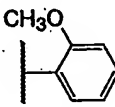
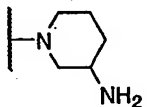
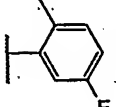
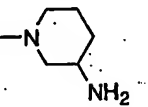
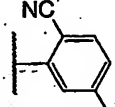
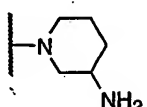
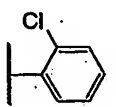
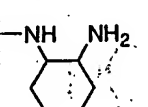
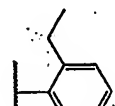
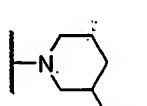
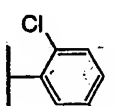
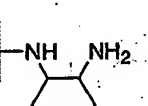
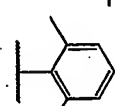
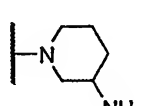
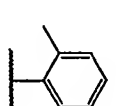
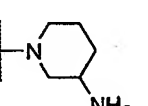
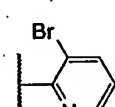
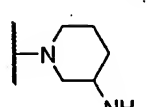
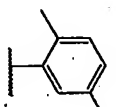
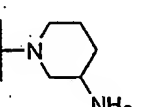
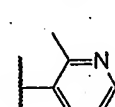
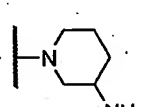
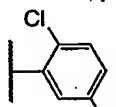
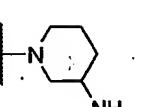
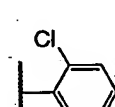
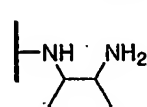
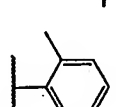
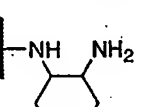
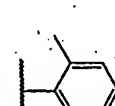
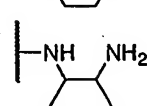
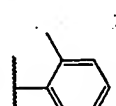
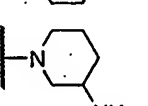
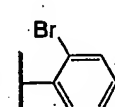
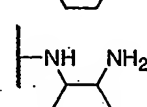
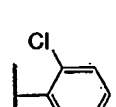
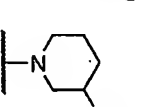
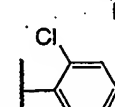
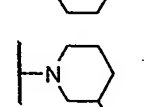
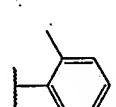
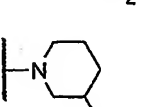
次に本発明の化合物を例示するが、本発明化合物はこれらに限定されない。

63



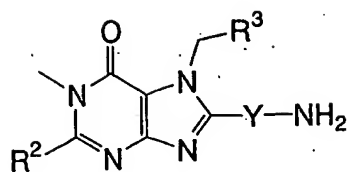
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
1			H	11			CF <sub>3</sub>
2			H	12			CF <sub>3</sub>
3			H	13			CF <sub>3</sub>
4			H	14			CF <sub>3</sub>
5			CH <sub>3</sub>	15			CF <sub>3</sub>
6			CH <sub>3</sub>	16			CF <sub>3</sub>
7			CH <sub>3</sub>	17			CF <sub>3</sub>
8			CH <sub>3</sub>	18			CF <sub>3</sub>
9			CH <sub>3</sub>	19			CF <sub>3</sub>
10			CH <sub>3</sub>	20			CF <sub>3</sub>

64

							
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
21			CF <sub>3</sub>	31			NH <sub>2</sub>
22			CF <sub>3</sub>	32			NH <sub>2</sub>
23			CF <sub>3</sub>	33			NH <sub>2</sub>
24			CF <sub>3</sub>	34			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25			CF <sub>3</sub>	35			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26			CF <sub>3</sub>	36			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
27			CF <sub>3</sub>	37			N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
28			CF <sub>3</sub>	38			NHC(O)CH <sub>3</sub>
29			CF <sub>3</sub>	39			NHC(O)CH <sub>3</sub>
30			NH <sub>2</sub>	40			NHC(O)CH <sub>3</sub>

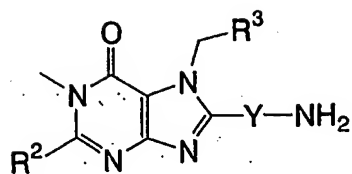


65



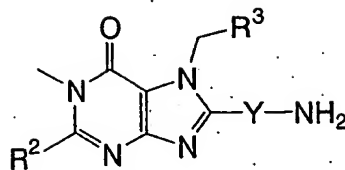
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
41			NHC(O)CH <sub>3</sub>	51			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
42			NHC(O)CH <sub>3</sub>	52			
43			NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	53			
44			NHS(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	54			
45			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	55			OMe
46			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	56			OMe
47			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	57			OCF <sub>3</sub>
48			CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	58			OE t
49			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	59			OE t
50			CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60			OE t

66

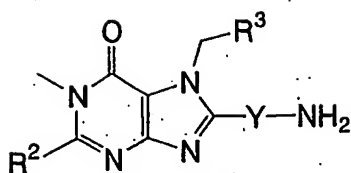


No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
61				71			CF <sub>2</sub> H
62				72			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
63				73			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
64				74			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
65			CF <sub>2</sub> H	75			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
66			CF <sub>2</sub> H	76			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
67			CF <sub>2</sub> H	77			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
68			CF <sub>2</sub> H	78			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
69			CF <sub>2</sub> H	79			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
70			CF <sub>2</sub> H	80			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>

67

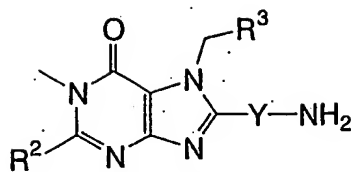


No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
81			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	91			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
82			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	92			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
83			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	93			CF <sub>2</sub> H
84			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	94			CH <sub>3</sub> C(0)
85			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	95			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
86			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	96			CN
87			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	97			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
88			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	98			CF <sub>3</sub>
89			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	99			CN
90			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	100			CF <sub>3</sub>



No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
101			CF <sub>2</sub> H	111			CF <sub>3</sub>
102			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	112			CN
103			CH <sub>3</sub> C(O)	113			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
104			CF <sub>2</sub> H	114			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
105			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	115			CF <sub>3</sub> C(O)
106			CF <sub>3</sub>	116			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
107			CN	117			CF <sub>3</sub>
108			CH <sub>3</sub> C(O)	118			CN
109			CF <sub>2</sub> H	119			CH <sub>3</sub> C(O)
110			CN	120			CF <sub>3</sub>

69

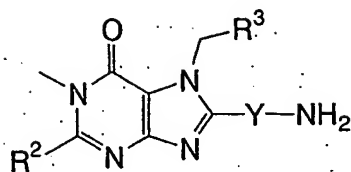


No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
121			CF <sub>3</sub> C(O)	131			CN
122			CH <sub>3</sub> C(O)	132			CF <sub>3</sub>
123			CF <sub>2</sub> H	133			CF <sub>2</sub> H
124			CF <sub>3</sub> C(O)	134			CF <sub>3</sub> C(O)
125			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	135			CF <sub>2</sub> H
126			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	136			CF <sub>2</sub> H
127			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	137			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
128			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	138			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
129			CF <sub>3</sub>	139			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
130			CH <sub>3</sub> C(O)	140			CH <sub>3</sub> C(O)

70

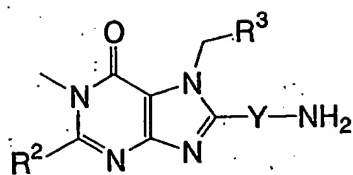
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
141			CF <sub>3</sub>	151			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
142			CN	152			CH <sub>3</sub> C(O)
143			CH <sub>3</sub> C(O)	153			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
144			CF <sub>3</sub> C(O)	154			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
145			CF <sub>3</sub>	155			CF <sub>3</sub>
146			CF <sub>3</sub>	156			CH <sub>3</sub> C(O)
147			CF <sub>2</sub> H	157			CN
148			CF <sub>2</sub> H	158			CF <sub>3</sub>
149			CN	159			CF <sub>3</sub> C(O)
150			CF <sub>2</sub> H	160			CN

71



No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
161			CF <sub>2</sub> H	171			CF <sub>2</sub> H
162			CF <sub>2</sub> H	172			CF <sub>2</sub> H
163			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	173			CF <sub>3</sub>
164			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	174			CF <sub>2</sub> H
165			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	175			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
166			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	176			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
167			CF <sub>3</sub>	177			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
168			CN	178			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
169			CH <sub>3</sub> C(0)	179			CF <sub>3</sub>
170			CF <sub>3</sub> C(0)	180			CN

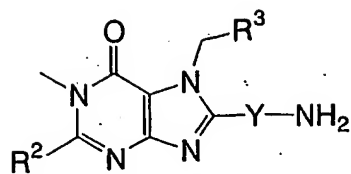
72



No	R³	Y-NH₂	R²	No	R³	Y-NH₂	R²
181			CH₃C(O)	191			CF₃
182			CF₃C(O)	192			CN
183			CF₂H	193			CH₃C(O)
184			CF₂H	194			CF₃C(O)
185			CF₂H	195			CF₂H
186			CF₂H	196			CF₂H
187			CF₃CF₂	197			CF₃
188			CF₃CH₂	198			CF₂H
189			CF₃	199			CF₃CF₂
190			CF₃CH₂	200			CF₃CH₂

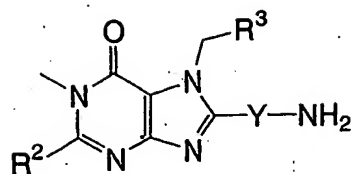


73



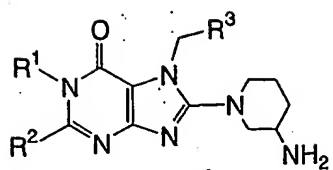
No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>1</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
201			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	211			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
202			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	212			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
203			CF <sub>3</sub>	213			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
204			CN	214			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>
205			CH <sub>3</sub> C(O)	215			H
206			CF <sub>3</sub> C(O)	216			H
207			CF <sub>2</sub> H	217			CH <sub>3</sub>
208			CF <sub>2</sub> H	218			CH <sub>3</sub>
209			CF <sub>2</sub> H	219			CF <sub>3</sub>
210			CF <sub>3</sub>	220			CF <sub>3</sub>

74



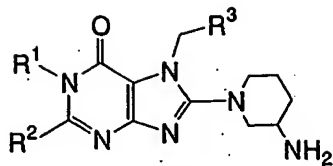
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>
221			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	226			F
222			CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	227			CN
223			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	228			CN
224			CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	229			CH <sub>3</sub> C(=O)
225			F	230			CH <sub>3</sub> C(=O)

75

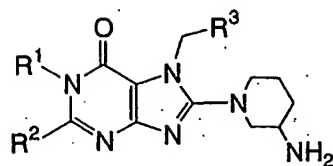


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
231		CF <sub>3</sub>		241		CN	
232		CF <sub>3</sub>		242		CF <sub>3</sub>	
233		CF <sub>3</sub>		243		CF <sub>3</sub>	
234		CF <sub>3</sub>		244		CF <sub>3</sub>	
235		CF <sub>3</sub>		245		CF <sub>3</sub>	
236		CF <sub>3</sub>		246		CH <sub>3</sub> C(O)	
237		CF <sub>3</sub>		247		CF <sub>3</sub>	
238		CH <sub>3</sub> C(O)		248		CF <sub>3</sub>	
239		CF <sub>3</sub>		249		CF <sub>3</sub>	
240		CF <sub>3</sub>		250		CN	

76

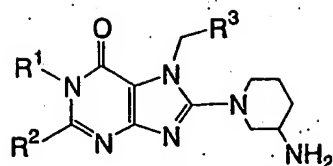


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
251		CF <sub>3</sub>		261		CF <sub>3</sub>	
252		CN		262		CF <sub>3</sub>	
253		CF <sub>3</sub>		263		CH <sub>3</sub> C(O)	
254		CF <sub>3</sub>		264		CF <sub>3</sub>	
255		CF <sub>3</sub>		265		CF <sub>3</sub>	
256		CN		266		CF <sub>3</sub>	
257		CF <sub>3</sub>		267		CF <sub>3</sub>	
258		CF <sub>3</sub>		268		CF <sub>3</sub>	
259		CF <sub>3</sub>		269		CF <sub>3</sub>	
260		CH <sub>3</sub> C(O)		270		CN	



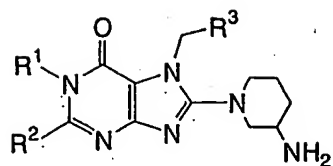
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
271		CF <sub>3</sub>		281		CF <sub>3</sub>	
272		CH <sub>3</sub> C(O)		282		CN	
273		CF <sub>3</sub>		283		CF <sub>3</sub>	
274		CN		284		CN	
275		CF <sub>3</sub>		285		CF <sub>3</sub>	
276		CF <sub>3</sub>		286		CF <sub>3</sub>	
277		CH <sub>3</sub> C(O)		287		CH <sub>3</sub> C(O)	
278		CF <sub>3</sub>		288		CF <sub>3</sub>	
279		CF <sub>3</sub>		289		CF <sub>3</sub>	
280		CF <sub>3</sub>		290		CF <sub>3</sub>	

78



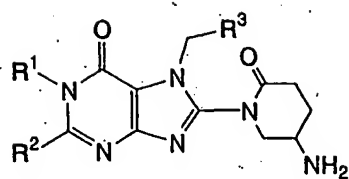
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
291		CN		301		CH <sub>3</sub> C(O)	
292		CF <sub>3</sub>		302		CF <sub>3</sub>	
293		CF <sub>3</sub>		303		CF <sub>3</sub>	
294		CH <sub>3</sub> C(O)		304		CF <sub>3</sub>	
295		CF <sub>3</sub>		305		CF <sub>3</sub>	
296		CF <sub>3</sub>		306		CF <sub>3</sub>	
297		CF <sub>3</sub>		307		CF <sub>3</sub>	
298		CF <sub>3</sub>		308		CF <sub>3</sub>	
299		CF <sub>3</sub>		309		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>
300		CN		310		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>

79



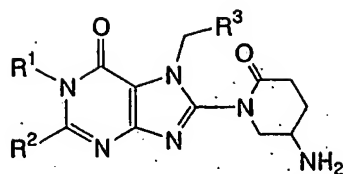
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
311		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	319		CH <sub>3</sub> C(O)	
312		CF <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	320		CH <sub>3</sub> C(O)	
313		CF <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	321		CH <sub>3</sub> C(O)	
314		CF <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	322		CH <sub>3</sub> C(O)	
315		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	323		CH <sub>3</sub> C(O)	
316		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	324		CH <sub>3</sub> C(O)	
317		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	325		CH <sub>3</sub> C(O)	
318		CH <sub>3</sub> C(O)		326		CH <sub>3</sub> C(O)	

80



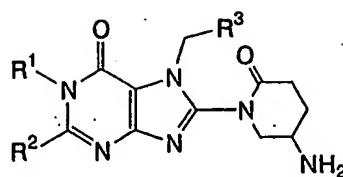
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
327		CF <sub>3</sub>		329		CF <sub>3</sub>	
328		CF <sub>3</sub>		330		CF <sub>3</sub>	





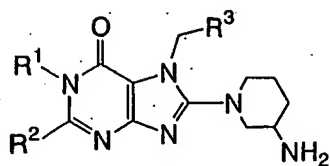
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
331		CF <sub>3</sub>		341		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>
332		CF <sub>3</sub>		342		CH <sub>3</sub> C(O)	
333		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	343		CH <sub>3</sub> C(O)	
334		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	344		CH <sub>3</sub> C(O)	
335		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	345		CH <sub>3</sub> C(O)	
336		CF <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	346		CH <sub>3</sub> C(O)	
337		CF <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	347		CH <sub>3</sub> C(O)	
338		CF <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	348		CH <sub>3</sub> C(O)	
339		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	349		CH <sub>3</sub> C(O)	
340		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	350		CH <sub>3</sub> C(O)	

82



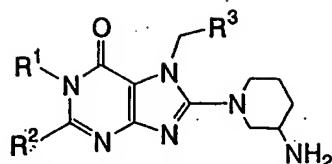
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
351		F		360		CN	
352		F		361		CN	
353		F		362		H	
354		F		363		H	
355		F		364		H	
356		F		365		H	
357		CN		366		CH <sub>3</sub>	
358		CN		367		CH <sub>3</sub>	
359		CN		368		CH <sub>3</sub>	
				369		CH <sub>3</sub>	

83

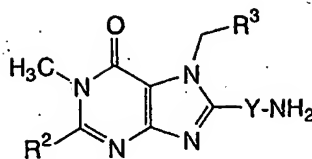


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
370		CF <sub>3</sub>		379		F	
371		CF <sub>3</sub>		380		F	
372		F		381		F	
373		F		382		F	
374		F		383		F	
375		F		384		F	
376		F		385		CN	
377		F		386		CN	
378		F		387		CN	

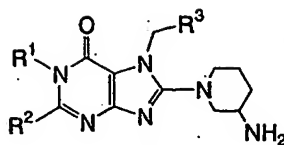
84



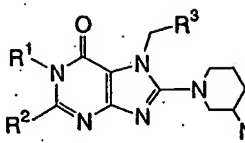
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
388		CN		393		CN	
389		CN		394		CN	
390		CN		395		CN	
391		CN		396		CN	
392		CN		397		CN	



No	R³	Y-NH₂	R²	No	R³	Y-NH₂	R²
398			CF₃	407			CN
399			CF₃	408			CH₃C(O)
400			CF₃	409			CN
401			CF₃	410			CN
402			CF₃	411			CN
403			CF₃	412			CN
404			CH₃C(O)	413			CN
405			CN	414			CN
406			CF₃C(O)	415			CN

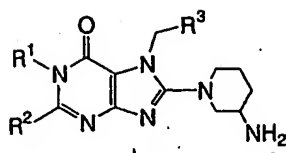


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
416		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	426		CH <sub>3</sub> C(O)	
417		CF <sub>3</sub>		427		CF <sub>3</sub> C(O)	
418		F		428		CF <sub>3</sub>	
419		CN		429		CF <sub>3</sub>	
420		CF <sub>3</sub>		430		CF <sub>3</sub>	
421		CH <sub>3</sub> C(O)		431		CF <sub>3</sub>	
422		CN		432		CF <sub>3</sub>	
423		CH <sub>3</sub> C(O)		433		CF <sub>3</sub>	
424		CN		434		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
425		CF <sub>3</sub>		435		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>



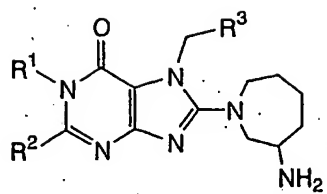
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
436		CF <sub>3</sub>		446		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>
437		CF <sub>3</sub>		447		CN	CH <sub>3</sub>
438		CF <sub>3</sub>		448		CH <sub>3</sub> C(O)	
439		CF <sub>3</sub>		449		CF <sub>3</sub>	
440		CN		450		CH <sub>3</sub> C(O)	
441		CN		451		CN	
442		CH <sub>3</sub> C(O)		452		CF <sub>3</sub>	
443		CH <sub>3</sub> C(O)		453		CN	
444		CH <sub>3</sub> C(O)		454		CH <sub>3</sub> C(O)	
445		CN		455		CF <sub>3</sub>	

88

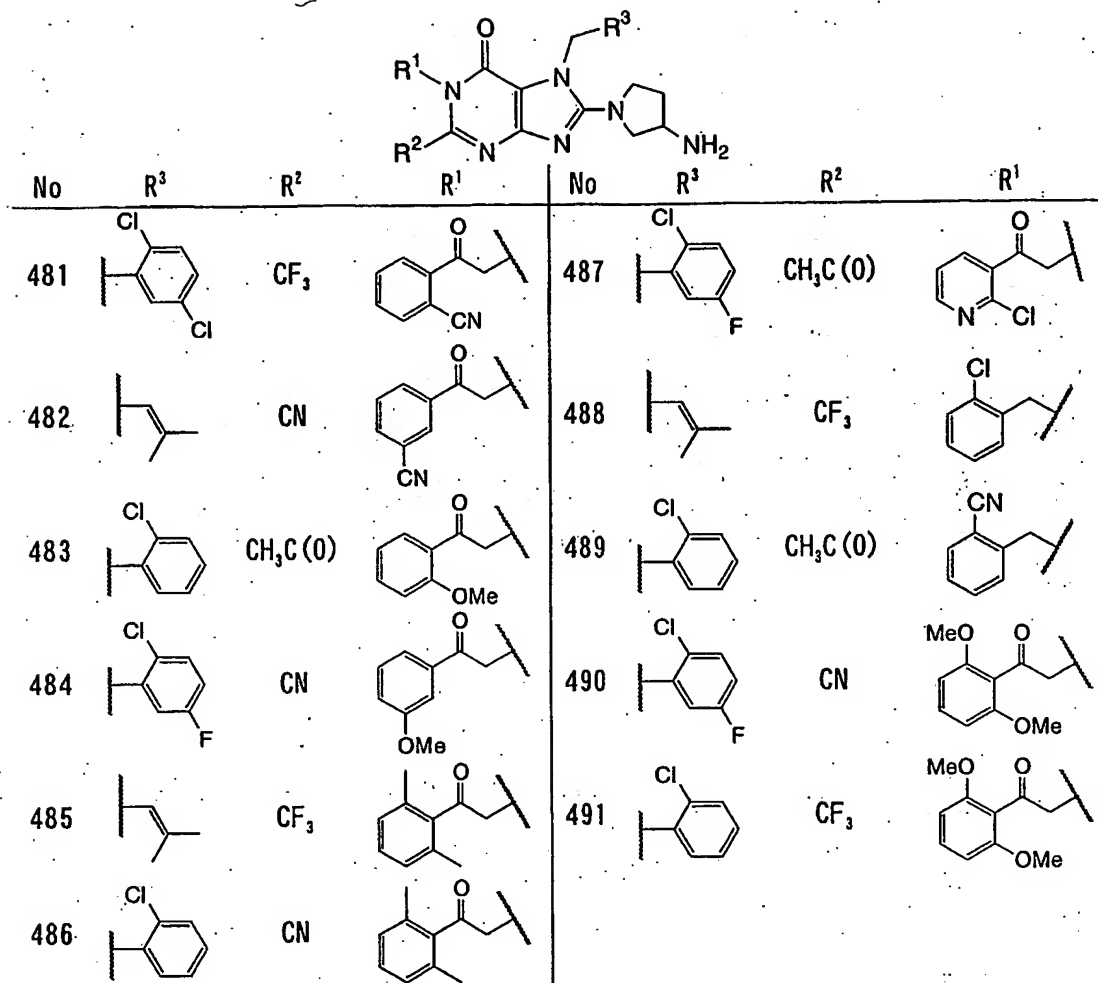


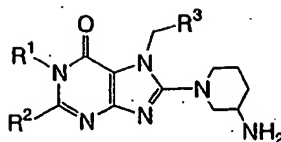
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
456		CH <sub>3</sub> C(O)		463		CN	
457		CN		464		CH <sub>3</sub> C(O)	
458		CH <sub>3</sub> C(O)		465		CF <sub>3</sub>	
459		CF <sub>3</sub>		466		CH <sub>3</sub> C(O)	
460		CH <sub>3</sub> C(O)		467		CN	
461		CN		468		CH <sub>3</sub> C(O)	
462		CF <sub>3</sub>					



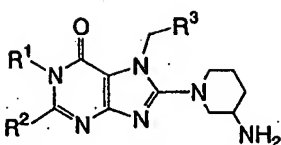


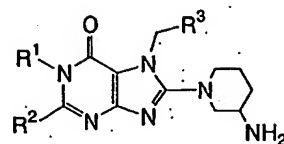
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
469		CH <sub>3</sub> C(O)	CH <sub>3</sub>	475		CF <sub>3</sub>	
470		CN	CH <sub>3</sub>	476		CN	
471		CH <sub>3</sub> C(O)		477		CH <sub>3</sub> C(O)	
472		CF <sub>3</sub>		478		CF <sub>3</sub>	
473		CH <sub>3</sub> C(O)		479		CH <sub>3</sub> C(O)	
474		CN		480		CN	



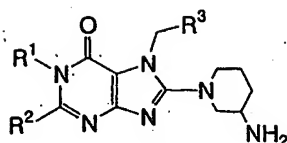


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
492			CH <sub>3</sub>	504			CH <sub>3</sub>
493			CH <sub>3</sub>	505			CH <sub>3</sub>
494			CH <sub>3</sub>	506			
495				507			CH <sub>3</sub>
496			CH <sub>3</sub>	508			CH <sub>3</sub>
497			CH <sub>3</sub>	509			CH <sub>3</sub>
498			CH <sub>3</sub>	510			CH <sub>3</sub>
499			CH <sub>3</sub>	511			CH <sub>3</sub>
500			CH <sub>3</sub>	512			CH <sub>3</sub>
501			CH <sub>3</sub>	513			CH <sub>3</sub>
502			CH <sub>3</sub>	514			
503			CH <sub>3</sub>	515			CH <sub>3</sub>

							
No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
516				526			
517				527			
518			CH <sub>3</sub>	528			CH <sub>3</sub>
519			CH <sub>3</sub>	529			
520			CH <sub>3</sub>	530			CH <sub>3</sub>
521			CH <sub>3</sub>	531			CH <sub>3</sub>
522			CH <sub>3</sub>	532			
523				533			
524			CH <sub>3</sub>	534			
525			CH <sub>3</sub>	535			



No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
536			CH <sub>3</sub>	546			
537			CH <sub>3</sub>	547			CH <sub>3</sub>
538			CH <sub>3</sub>	548			
539				549			
540				550			CH <sub>3</sub>
541			CH <sub>3</sub>	551			
542			CH <sub>3</sub>	552			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
543			CH <sub>3</sub>	553			CH <sub>3</sub>
544			CH <sub>3</sub>	554			
545			CH <sub>3</sub>	555			

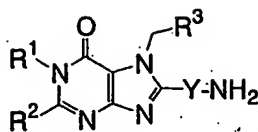


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
556				566			CH <sub>3</sub>
557				567			CH <sub>3</sub>
558			CH <sub>3</sub>	568			
559			CH <sub>3</sub>	569			CH <sub>3</sub>
560			CH <sub>3</sub>	570			CH <sub>3</sub>
561				571			
562				572			CH <sub>3</sub> OC(=O)CH <sub>2</sub>
563			CH <sub>3</sub>	573			CH <sub>3</sub>
564			CH <sub>3</sub>	574			
565			CH <sub>3</sub>	575			CH <sub>3</sub>

95

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
576				CH <sub>3</sub>
577				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
578				
579			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
580			CH <sub>3</sub> OC(O)	
581			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
582			CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
583			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
584			CH <sub>3</sub> OC(O)	
585			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
586			CH <sub>3</sub> OC(O)	

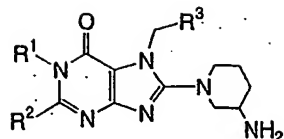
96



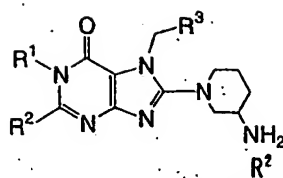
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
587			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
588			CH <sub>3</sub> OC(O)	
589			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
590			CH <sub>3</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
591			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	
592			CH <sub>3</sub> OC(O)	
593			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OC(O)	CH <sub>3</sub>
594			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
595			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
596			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OC(O)	H
597				H



97

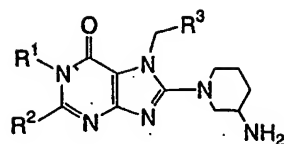


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
598			CH <sub>3</sub>	609			CH <sub>3</sub>
599			CH <sub>3</sub>	610			CH <sub>3</sub>
600			CH <sub>3</sub>	611			CH <sub>3</sub>
601			CH <sub>3</sub>	612			CH <sub>3</sub>
602			CH <sub>3</sub>	613			CH <sub>3</sub>
603			CH <sub>3</sub>	614			CH <sub>3</sub>
604			CH <sub>3</sub>	615			CH <sub>3</sub>
605			CH <sub>3</sub>	616			CH <sub>3</sub>
606			CH <sub>3</sub>	617			CH <sub>3</sub>
607			CH <sub>3</sub>	618			CH <sub>3</sub>



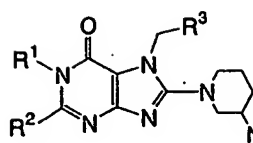
No	R <sup>3</sup>		R <sup>1</sup>
619			CH <sub>3</sub>
620			CH <sub>3</sub>
621			CH <sub>3</sub>
622			CH <sub>3</sub>
623			CH <sub>3</sub>
624			CH <sub>3</sub>
625			CH <sub>3</sub>
626			CH <sub>3</sub>
627			CH <sub>3</sub>
628			CH <sub>3</sub>

99



No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
629			CH <sub>3</sub>	641			CH <sub>3</sub>
630			CH <sub>3</sub>	642			CH <sub>3</sub>
631			CH <sub>3</sub>	643			CH <sub>3</sub>
632			CH <sub>3</sub>	644			CH <sub>3</sub>
633			CH <sub>3</sub>	645			CH <sub>3</sub>
634			CH <sub>3</sub>	646			CH <sub>3</sub>
635			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	647			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
636			CH <sub>3</sub>	648			CH <sub>3</sub>
637			CH <sub>3</sub>	649			CH <sub>3</sub>
638			CH <sub>3</sub>	650			CH <sub>3</sub>
639			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	651			CH <sub>3</sub>
640			CH <sub>3</sub>				

100



No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
652			CH <sub>3</sub>	664		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO	
653				665			CH <sub>3</sub>
654				666			CH <sub>3</sub>
655			CH <sub>3</sub>	667			
656			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	668			CH <sub>3</sub>
657			CH <sub>3</sub>	669			CH <sub>3</sub>
658			CH <sub>3</sub>	670			CH <sub>3</sub>
659		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	671			
660		CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	672			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
661		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO	CH <sub>3</sub>	673			CH <sub>3</sub>
662		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO		674			CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
663		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>				

101

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
675				CH <sub>3</sub>
676				CH <sub>3</sub>
677				CH <sub>3</sub>
678				CH <sub>3</sub>
679				CH <sub>3</sub>
680				CH <sub>3</sub>
681				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
682				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
683				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
684				(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)CH <sub>2</sub>
685			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
686			CN	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>

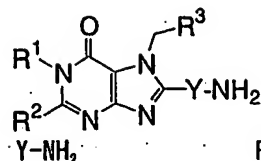
102

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
687			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
688				
689				
690				
691				
692				
693			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
694			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H
695			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
696			CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)	H
697			(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOC(O)	H

103

No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
698				H
699				H
700				H
701				H
702				
703				
704				CH <sub>3</sub>
705				CH <sub>3</sub>
706				CH <sub>3</sub>
707				CH <sub>3</sub>
708				CH <sub>3</sub>
709				CH <sub>3</sub>
710				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>

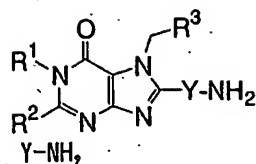
104



No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
711				CH <sub>3</sub>
712			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
713			CH <sub>3</sub> OC(O)	H
714			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
715			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
716			CN	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
717				CH <sub>3</sub>
718			CN	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
719			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
720			CN	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
721			CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
722				CH <sub>3</sub>
723				CH <sub>3</sub>

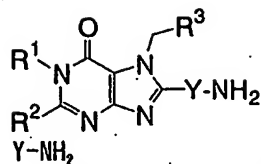


105



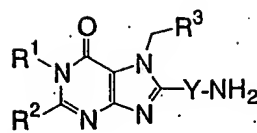
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
724				
725				
726				
727				
728			CH <sub>3</sub> OC(O)	
729			CN	
730				
731				
732				
733				
734				
735				
736				

106



No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
737				
738			CN	
739				
740				
741			CN	
742			CF <sub>3</sub>	
743				
744				
745			CN	
746			CN	
747			CH <sub>3</sub> OC(O)	
748			CH <sub>3</sub> OC(O)	
749			CH <sub>3</sub> OC(O)	

107

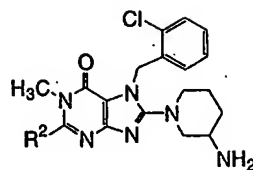


No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
750			CN	
751			CN	
752			CN	
753			CN	
754			CN	
755			CN	
756			CN	
757			CN	
758			CN	
759			CN	
760			CN	
761			CN	
762			CN	

108

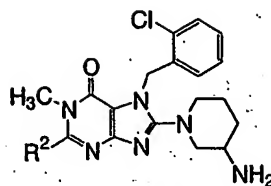
No	R <sup>3</sup>	Y-NH <sub>2</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>
763			CH <sub>3</sub> OC(O)	
764				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
765				EtOC(O)CH <sub>2</sub>
766			CH <sub>3</sub> OC(O)	
767				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
768			CH <sub>3</sub> OC(O)	
769			CH <sub>3</sub> OC(O)	
770			CH <sub>3</sub> OC(O)	
771				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
772				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
773			CH <sub>3</sub> OC(O)	
774				CH <sub>3</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>
775				

109



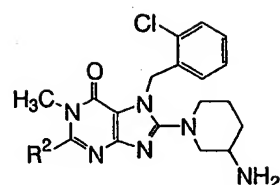
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
776		784		792	
777		785		793	
778		786		794	
779		787		795	
780		788		796	
781		789		797	
782		790		798	
783		791		799	

110



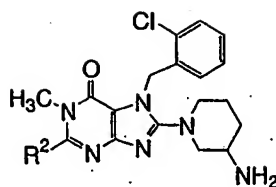
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
800		808		816	
801		809		817	
802		810		818	
803		811		819	
804		812		820	
805		813		821	
806		814		822	
807		815		823	

111



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
824		832		840	
825		833		841	
826		834		842	
827		835		843	
828		836		844	
829		837		845	
830		838		846	
831		839		847	

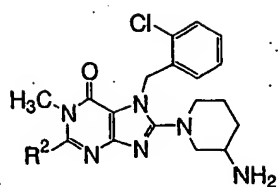
1 1 2



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
848		856		864	
849		857		865	
850		858		866	
851		859		867	
852		860		868	
853		861		869	
854		862		870	
855		863		871	

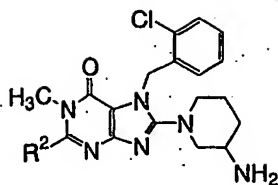


113



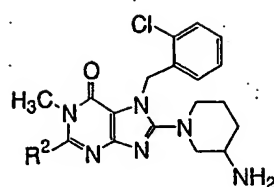
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
872		880		888	
873		881		889	
874		882		890	
875		883		891	
876		884		892	
877		885		893	
878		886		894	
879		887		895	

114



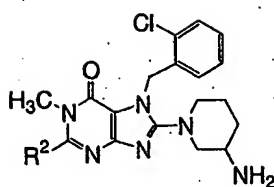
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
896		904		912	
897		905		913	
898		906		914	
899		907		915	
900		908		916	
901		909		917	
902		910		918	
903		911		919	

115



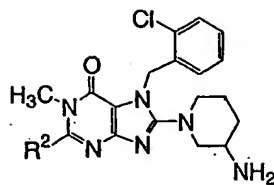
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
920		928		936	
921		929		937	
922		930		938	
923		931		939	
924		932		940	
925		933		941	
926		934		942	
927		935		943	

1 1 6



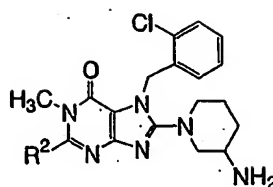
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
944		952		960	
945		953		961	
946		954		962	
947		955		963	
948		956		964	
949		957		965	
950		958		966	
951		959		967	

117



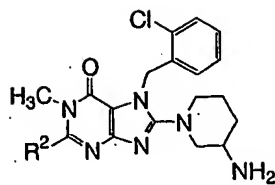
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
968		976		984	
969		977		985	
970		978		986	
971		979		987	
972		980		988	
973		981		989	
974		982		990	
975		983		991	

118



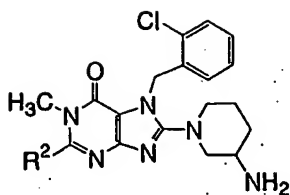
No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
992		1000		1008	
993		1001		1009	
994		1002		1010	
995		1003		1011	
996		1004		1012	
997		1005		1013	
998		1006		1014	
999		1007		1015	

119



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1016		1023		1030	
1017		1024		1031	
1018		1025		1032	
1019		1026		1033	
1020		1027		1034	
1021		1028		1035	
1022		1029		1036	
				1037	

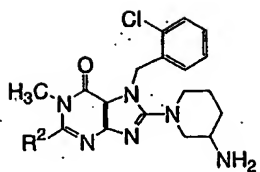
1 2 0



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1038		1046	
1039		1047	
1040		1048	
1041		1049	
1042		1050	
1043		1051	
1044		1052	
1045		1053	

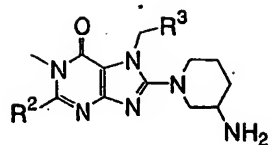


1 2 1



No	R <sup>2</sup>	No	R <sup>2</sup>
1054		1062	
1055		1063	
1056		1064	
1057		1065	
1058		1066	
1059		1067	
1060		1068	
1061		1069	

1 2 2

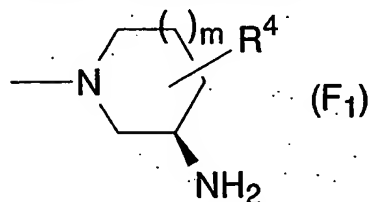


No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	No	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
1070			1079		
1071			1080		
1072			1081		
1073			1082		
1074			1083		
1075			1084		
1076			1085		
1077			1086		
1078			1087		
			1088		

1 2 3

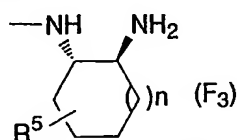
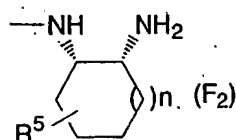
上記の化合物番号 1～1088 の化合物において、項 [1] 記載の  $Y-NH_2$  に相当する部分が、無置換もしくは置換の 3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の 3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の (3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3位アミノ基が下記式 ( $F_1$ )

5 で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。



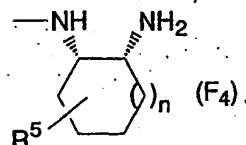
(式中、 $m$ および $R^4$ は項 [1] 記載と同義である。)

また、上記の化合物番号 1～1088 の化合物において、項 [1] 記載の  $Y-NH_2$  に相当する部分が、無置換もしくは置換の (2-アミノシクロアルキル)アミノ基である場合は、1位および2位アミノ基が下記式 ( $F_2$ ) または式 ( $F_3$ ) で表される絶対配置を有する化合物が、より好ましい。



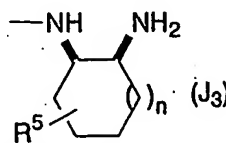
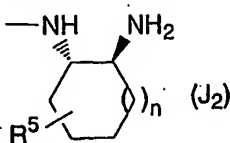
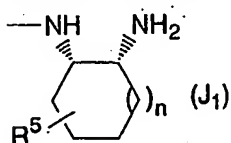
(式中、 $n$ および $R^5$ は項 [1] 記載と同義である。)

また、1位および2位アミノ基が下記式 ( $F_4$ ) で表される絶対配置を有する化合物がさらに好ましい。



(式中、 $n$ および $R^5$ は項 [1] 記載と同義である。)

なお、以下の記載中、式 ( $J_1$ ) および式 ( $J_2$ ) のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式 ( $J_3$ ) のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置 (例えば式 ( $J_3$ ) は (±)-cis 体を表す) を表すものとする。



(式中、 $n$ および $R^5$ は項 [1] 記載と同義である。)

## 1 2 4

以下に、本発明における式 (I) で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

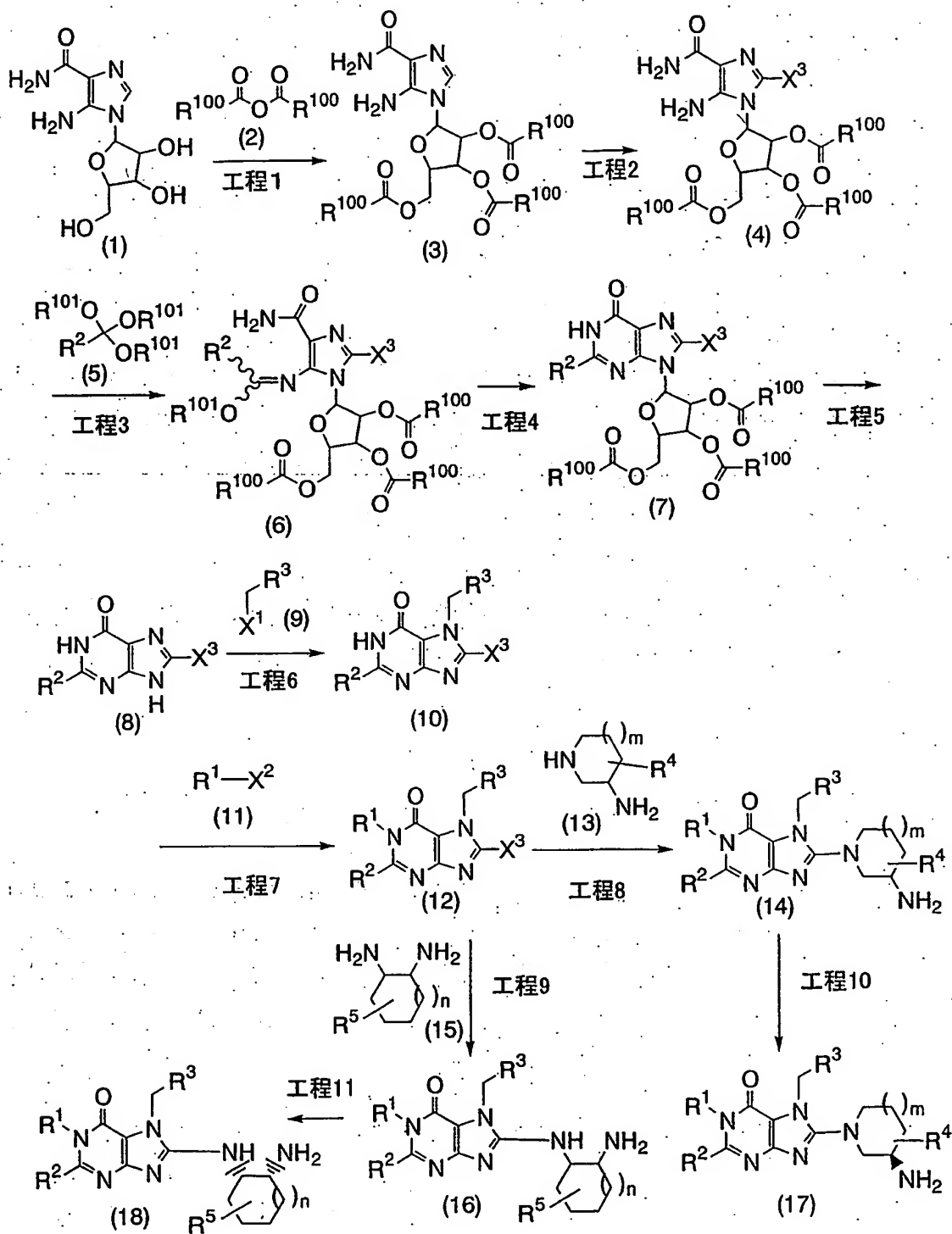
- B o c : tert-ブトキシカルボニル基
- 5 C b z : ベンジルオキシカルボニル基
- T B S : tert-ブチルジメチルシリル基
- P h : フェニル基
- B n : ベンジル基
- E t : エチル基
- 10 M e : メチル基

式 (I) で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

## 15 製造法 1

式 (I) で表される化合物のうち、式 (14)、式 (17)、式 (16)、および式 (18) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

1 2 5



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $m$ および $n$ は項[1]記載と同義であり、 $X^1$ および $X^2$ は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ

## 1 2 6

等)を表し、 $X^3$ は、塩素原子または臭素原子を表し、 $R^{100}$ はメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基またはフェニル基を表し、 $R^{101}$ はメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、ベンジル基またはフェニル基を表す。]

## 1) 工程 1

- 5 化合物(3)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下、化合物(1)を化合物(2)と反応させることで製造することができる(J. Org. Chem. 39, 3651 (1974)、US3450693等)。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、その添加量としては化合物(1)に対して通常0.05~0.2当量の範囲から選択される。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロ
- 10 ピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ヘプタ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジンまたはピコリン等の有機塩基類等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(1)に対して通常3~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、
- 15 非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシド等が挙げられる。また、化合物(2)が液体の場合、化合物(2)を溶媒として用いることもできる。化
- 20 合物(2)の使用量としては、化合物(1)に対して通常3~10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約10℃~約80℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程 2

- 化合物(4)は、不活性溶媒中、化合物(3)をN-プロモアセトアミドまたは
- 25 N-クロロスクシンイミドと反応させることにより製造することができる(J. Org. Chem. 39, 3651 (1974)等)。N-プロモアセトアミドまたはN-クロロスクシンイミドの使用量としては、式(3)の化合物に対して通常1~3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(テトラ
- 30 ヒドロフラン、1,4-ジオキサンまたはジエチルエーテル等)、これらの混合溶媒等

## 127

が挙げられ、好適には、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度としては、約-30℃～約50℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(4)のX<sup>3</sup>が臭素原子の場合、水溶媒中、化合物(3)を臭素水溶液と反応させることにより製造することができる(J. Org. Chem. 33, 1070

- 5 (1968)等)。臭素水溶液は、臭素：水の体積比において、0.1：100～5：100の範囲から調製される。臭素水溶液の使用量としては、式(3)の化合物に対して通常1～2当量(モル比)の範囲から選択される。反応温度としては、約10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

## 3) 工程3

- 10 化合物(6)は、不活性溶媒中、有機酸存在下、化合物(4)を化合物(5)と反応させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)等が挙げられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。有機酸としては、酢酸、プロピオン酸またはギ酸等が挙げられ、好適には、酢酸等
- 15 が挙げられる。有機酸は、溶媒として用いることが出来、不活性溶媒に対して、体積比として、通常0.5～1.5の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。化合物(5)は、市販品を用いるか、あるいは公知の方法で製造することができる。具体的には「新実験化学講座 14巻 有機化合物の合成と反応溶液(II)」(日本化学会編、丸善)に記載された方法に従って、製造することができる。
- 20

## 4) 工程4

- 化合物(7)は、不活性溶媒中、化合物(6)と塩基を反応させることによって製造することができる。塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフ
- 25 エノキシド、カリウムフェノキシドまたは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適にはカリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(6)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約50℃の範囲から選択する
- 30 ことができる。

## 5) 工程5

化合物(8)は、無水酢酸中、化合物(7)と酸を反応させることによって製造することができる。酸としては、リン酸、硫酸または塩酸等が挙げられ、好適にはリン酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(7)に対し通常0.05~1.0当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃~約130℃の範囲から選択することができる。

## 6) 工程6

化合物(10)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(8)を化合物(9)と反応させることにより製造することができる(J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。化合物(9)の使用量としては、式(8)の化合物に対して通常1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸水素ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、または水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(8)に対して通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約120℃の範囲から選択することができる。

また、化合物(10)の製造において、一般に $R^3CH_2$ 基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の前製方法で容易に除くことができる。

## 7) 工程7

化合物(12)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(10)を化合物(11)と反応させることにより製造することができる。化合物(11)の使用量としては、化合物(10)に対して通常1~3当量の範囲から選択される。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまた



は炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等)、またはアルコキシアルカリ(*t*-ブトキシカリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(10) 5 に対し通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはN,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃~約100℃の範囲から選択することができる。 10

#### 8) 工程8

化合物(14)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(12)を化合物(13)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、 15 塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンまたは1-メチルピペリジン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(12)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等) 20 、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(14)は、化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

#### 25 9) 工程9

化合物(16)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下、化合物(12)を化合物(15)と反応させることにより製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、 30 塩基としては、例えばジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンまたはN-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはジイソプロピルエチルアミ

ン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(12)に対し通常1~10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N-メチル-2-ピペリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適には、N-メチル-2-ピペリドンまたはN-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約200℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

R<sup>1</sup> が水素原子である化合物(16)は、化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

#### 1.0) 工程10

化合物(17)は、化合物(14)を光学分割することによって製造することができる。光学分割法としては、例えば化合物(14)を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等、及びこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸などのモノカルボン酸、酒石酸、O-イソプロピリデン酒石酸、もしくはリンゴ酸などのジカルボン酸、または、カンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸などのスルホン酸)と塩を形成させることにより行うことができる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸の使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノールまたは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリー体を得ることもできる。また、化合物(14)を市販のキラルカラムを用いて分取することによって

## 131

、化合物(17)を製造することができる。

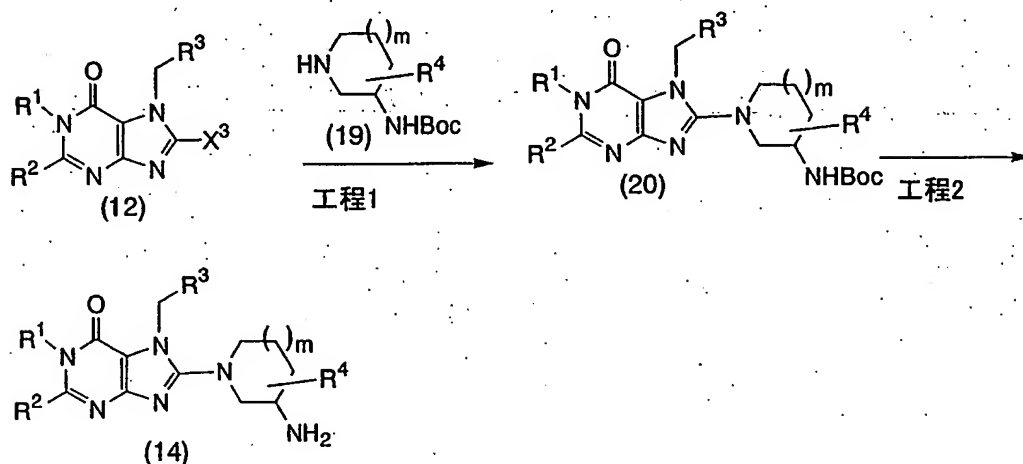
## 11) 工程11

製造法1記載の工程10と同様な方法によって、化合物(16)化合物から、化合物(18)を製造することができる。

5

## 製造法2

化合物(13)の3位アミノ基が保護された化合物(19)を用いた場合、下記に示される方法によって化合物(14)を製造することができる。



10 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $m$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法1記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(20)を製造することができる。

15  $R^1$  が水素原子である化合物(20)は、製造法1記載の化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

## 2) 工程2

化合物(14)は、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物(20)のBoc基を脱保護することにより製造することができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸等が挙げられ、好適には塩酸またはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。酸の使用量としては、化合物(20)に対し通常1~大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒(ジクロロメタン、ジ

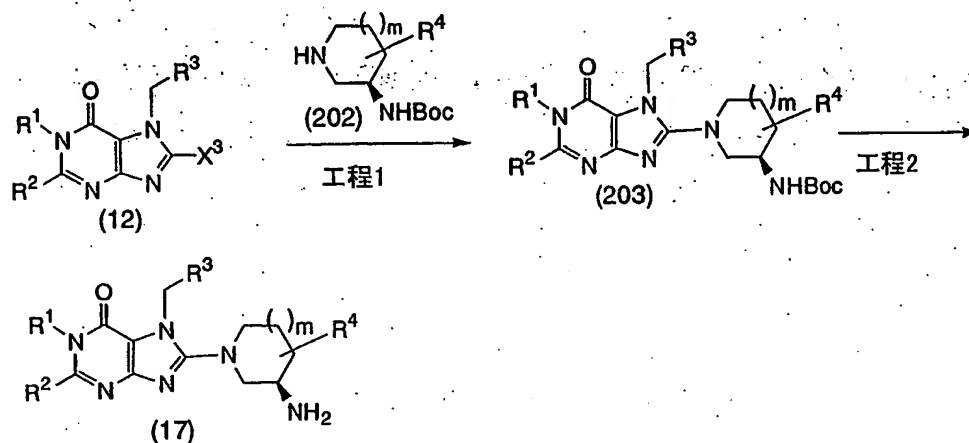
20

## 132

クロロエタンまたはクロロホルム等)、エーテル系溶媒(1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃～約30℃の範囲から選択することができる。

## 5 製造法3

化合物(13)の3位アミノ基が保護された化合物(202)を用いた場合、下記に示される方法によって化合物(17)を製造することができる。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびmは項[1]記載と同義であり、X<sup>3</sup>は製造法1記載と同義である。]

## 1) 工程1

製造法1記載の工程8と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(203)を製造することができる。

R<sup>1</sup>が水素原子である化合物(203)は、製造法1記載の化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

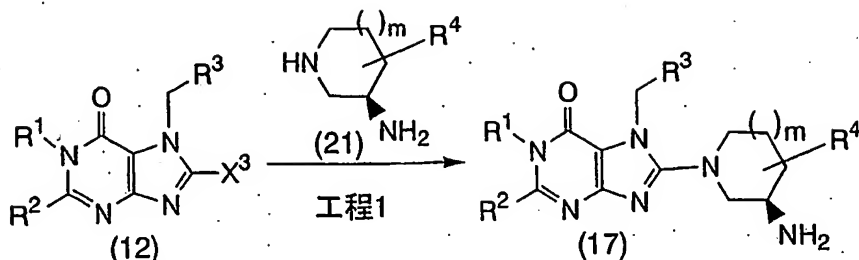
## 2) 工程2

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(203)から化合物(17)を製造することができる。

## 20 製造法4

製造法1記載の化合物(17)は、光学活性体である化合物(21)を用いて、下記に示される方法によって製造することもできる。

1 3 3



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $m$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法 1 記載と同義である。]

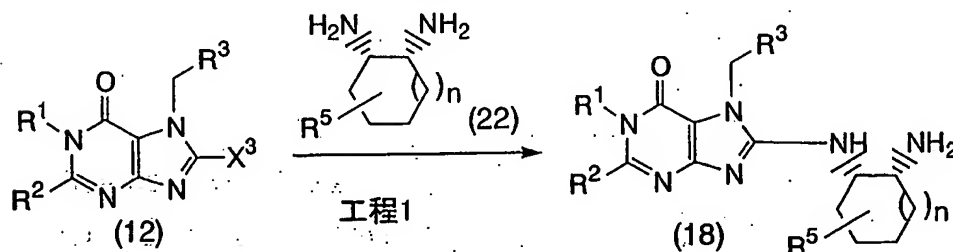
### 1) 工程 1

- 5 製造法 1 記載の工程 8 と同様な方法によって、化合物 (12) から化合物 (17) を製造することができる。

$R^1$  が水素原子である化合物 (17) は、製造法 1 記載の化合物 (10) を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

## 10 製造法 5

製造法 1 記載の化合物 (18) は、光学活性体である化合物 (22) を用いて、下記に示される方法によって、製造することもできる。



- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および  $n$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法 1 記載と同義である。]

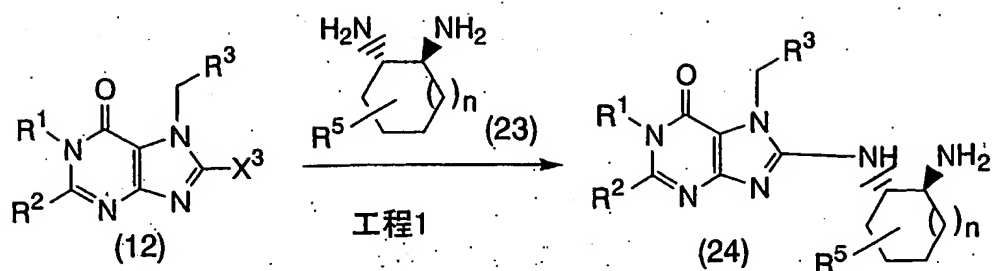
### 1) 工程 1

製造法 1 記載の工程 9 と同様な方法によって、化合物 (12) から化合物 (18) を製造することができる。

## 20 製造法 6

光学活性体である化合物 (23) を用いた場合、下記に示される方法によって化合物 (24) を製造することができる。

134



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および  $n$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法1記載と同義である。]

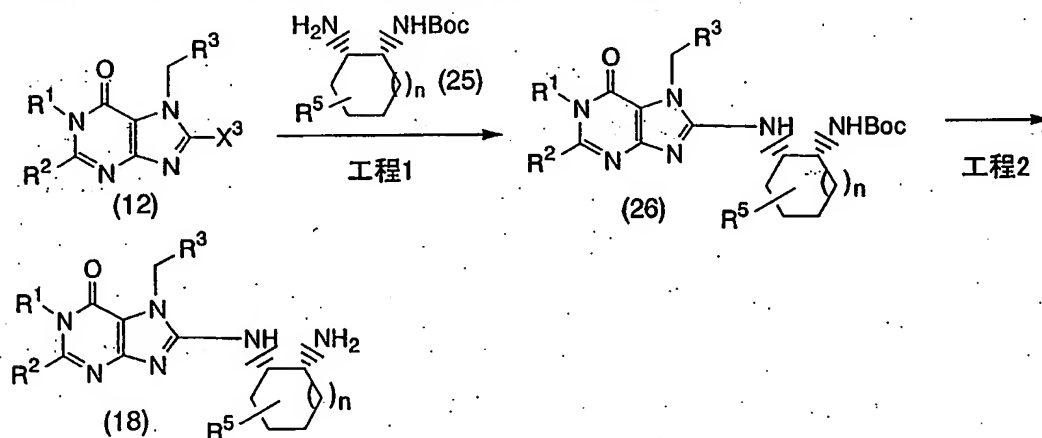
#### 1) 工程1

- 5 製造法1記載の工程9と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(24)を製造することができる。

$R^1$  が水素原子である化合物(24)は、製造法1記載の化合物(10)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

#### 10 製造法7

製造法1記載の化合物(18)は、光学活性体である化合物(25)を用いて、下記に示される方法によって製造することもできる。



- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  および  $n$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法1記載と同義である。]

#### 1) 工程1

製造法1記載の工程9と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(26)を製造することができる。

$R^1$  が水素原子である化合物(26)は、製造法1記載の化合物(10)を出発

1 3 5

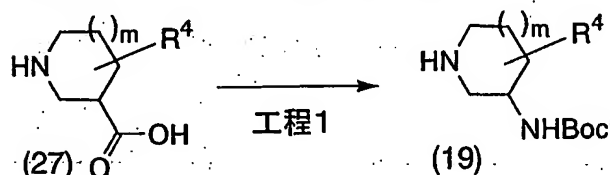
原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (2.6) から化合物 (18) を製造することができる。

## 製造法 8

化合物 (19) は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。



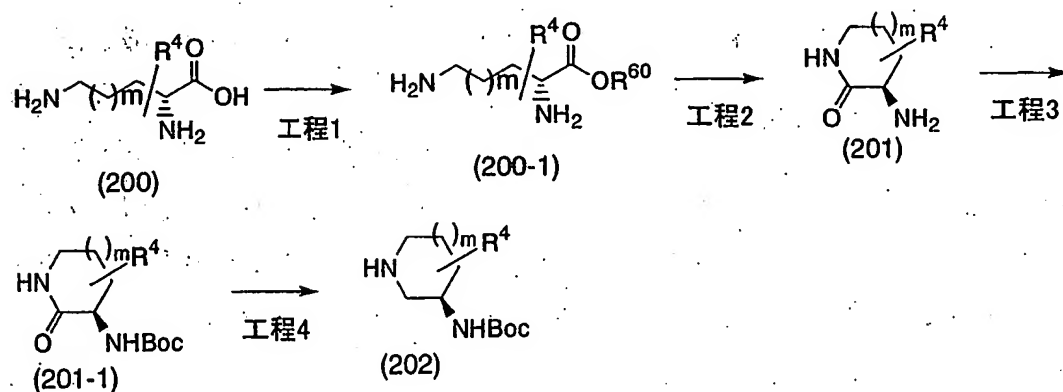
[式中、 $R^4$  および  $m$  は項 [1] 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

文献 (例えば J. Org. Chem. 58, 879 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (27) から化合物 (19) を製造することができる。

## 製造法 9

化合物 (202) は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。



[式中、 $R^4$  および  $m$  は項 [1] 記載と同義であり、 $R^{60}$  は、メチル基またはエチル基を表す。]

## 1) 工程 1

化合物 (201) は、アルコール系溶媒中、化合物 (200) を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタ

## 136

ノールまたはエタノールが挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物(200)に対し通常2~10当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-90℃~約30℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

- 5 化合物(201)は、水溶媒中、化合物(200-1)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃~約100℃の範囲から選択することができる。

## 3) 工程3

- 10 文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(201)から化合物(201-1)を製造することができる。

## 4) 工程4

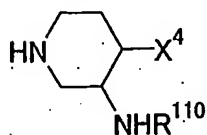
- 15 化合物(202)は、不活性溶媒中、化合物(201-1)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはジボラン等挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合は約-20℃~約40℃の範囲から選択され、ジボランを用いる場合は約50℃~約80℃の範囲から選択される。
- 20

化合物(13)の具体的な例として、化合物(13-1A)から化合物(13-4C)の合成例を以下に示す。化合物(13-1A)から化合物(13-4C)は、薬学上許容される塩を含む。



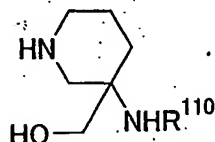
## 化合物

## 製造方法



WO 02/48138

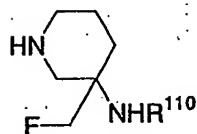
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

(13-1A):  $X^4 = CH_3$ (13-1B):  $X^4 = CH_2CH_3$ (13-1C):  $X^4 = CH_2CH_2OH$ (13-1D):  $X^4 = CH_2CH_2F$ (13-1E):  $X^4 = H$ 

(13-2)

J. Org. Chem. 44, 2732 (1979)

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



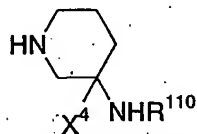
(13-3)

化合物(13-2)を出発原料に、例えば

J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

に記載の方法に従う。



Arch. Pharm. 322, 499 (1989)

J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233

(1999)

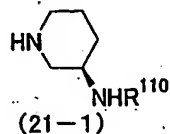
(13-4A):  $X^4 = CH_3$ (13-4B):  $X^4 = CH_2CH_3$ (13-4C):  $X^4 = CH_2CH_2CH_3$ [式中、 $R^{110}$  は、水素原子、BocまたはCbzを表す。]

- 5 化合物(13-1E)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(13)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

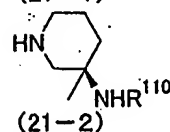
- 化合物(21)の具体的な例として、化合物(21-1)から化合物(21-9)の合成例を以下に示す。化合物(21-1)から化合物(21-9)は、薬学上許容される塩を含む。
- 10

## 化合物

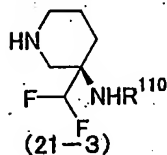
## 製造方法



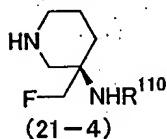
WO 01/27082  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



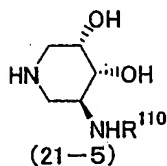
Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992)  
WO 01/27082  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



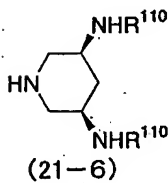
US 4413141  
WO 01/27082  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



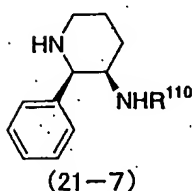
Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997)  
WO 01/27082  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



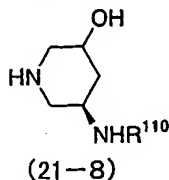
Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000)  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



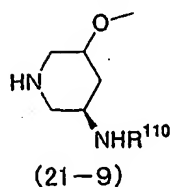
Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000)  
WO 00/26332  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



特表2002-525325  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980)  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

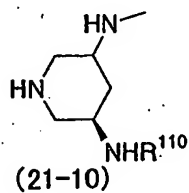


化合物(21-8)を出発原料に、例えば  
J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958)、  
またはJ. Chem. Soc. PT1 499 (1972)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。

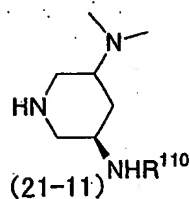
[式中、R<sup>110</sup> は、水素原子、BocまたはCbzを表す。]

化合物(21)の具体的な例として、化合物(21-10)から化合物(21-18)の合成例を以下に示す。化合物(21-10)から化合物(21-18)は、薬学上許容される塩を含む。

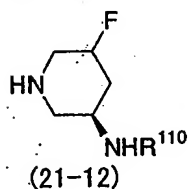
## 化合物 製造方法



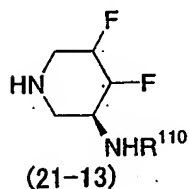
化合物(R<sup>110</sup>が水素原子である21-6)を出発原料に、例えば  
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



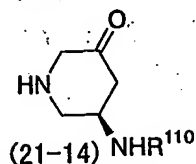
化合物(R<sup>110</sup>が水素原子である21-6)を出発原料に、例えば  
J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



化合物(21-8)を出発原料に、例えば  
J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



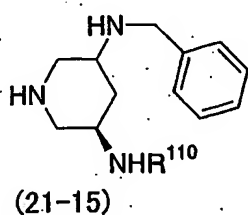
化合物(21-5)を出発原料に、例えば  
J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



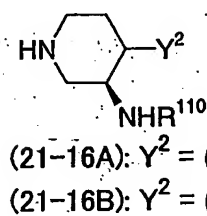
化合物(21-8)を出発原料に、例えば  
Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。

## 化合物

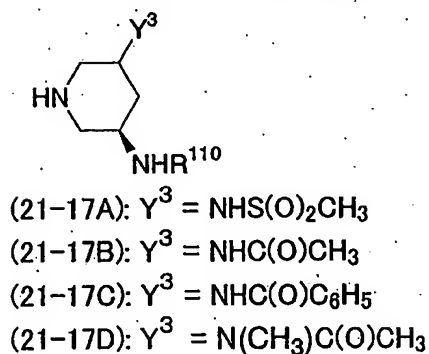
## 製造方法



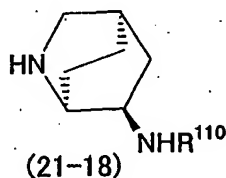
化合物(R<sup>110</sup>が水素原子である21-6)  
を出発原料に、例えば  
Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999)、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



J. Med. Chem. 35, 833 (1992)  
"Comprehensive Organic transformation",  
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)



化合物(R<sup>110</sup>が水素原子である21-6)  
を出発原料に、例えば  
"Comprehensive Organic transformation",  
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
に記載の方法に従う。



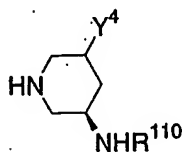
WO 02/068420  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)

[式中、R<sup>110</sup>は、水素原子、BocまたはCbzを表す。]

化合物(21)の具体的な例として、化合物(21-1A)から化合物(21-1H)の合成例を以下に示す。化合物(21-1A)から化合物(21-1H)は、薬学上許容される塩を含む。

## 化合物

## 製造方法

(21-1A):  $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ (21-1B):  $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ (21-1C):  $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ (21-1D):  $Y^4 = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (21-1E):  $Y^4 = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (21-1F):  $Y^4 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$ (21-1G):  $Y^4 = \text{C}_6\text{H}_5$ (21-1H):  $Y^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 

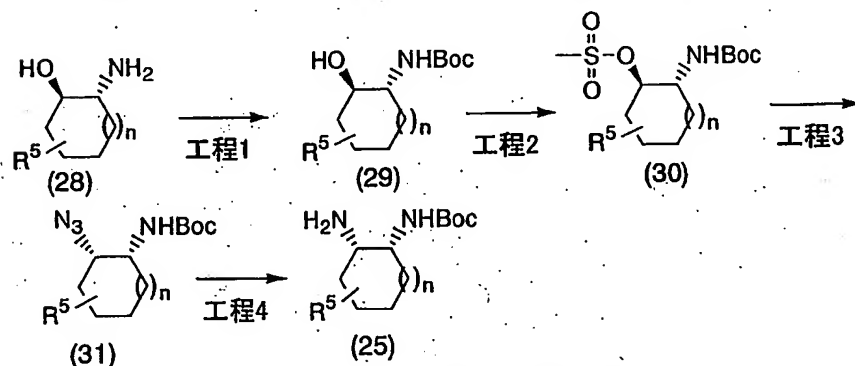
化合物(21-14)を出発原料に、例えば  
 "Comprehensive Organic transformation",  
 R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989  
 , J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),  
 J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),  
 Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),  
 J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),  
 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),  
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)  
 に記載の方法に従う。

[式中、 $R^{110}$  は、水素原子、BocまたはCbzを表す。]

化合物(21)は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することができる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロ  
 5 ク著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

## 製造法10

化合物(25)は、例えば下記に示される方法に従って製造することができる。



10 [式中、 $R^5$  および  $n$  は項[1]記載と同義である。]

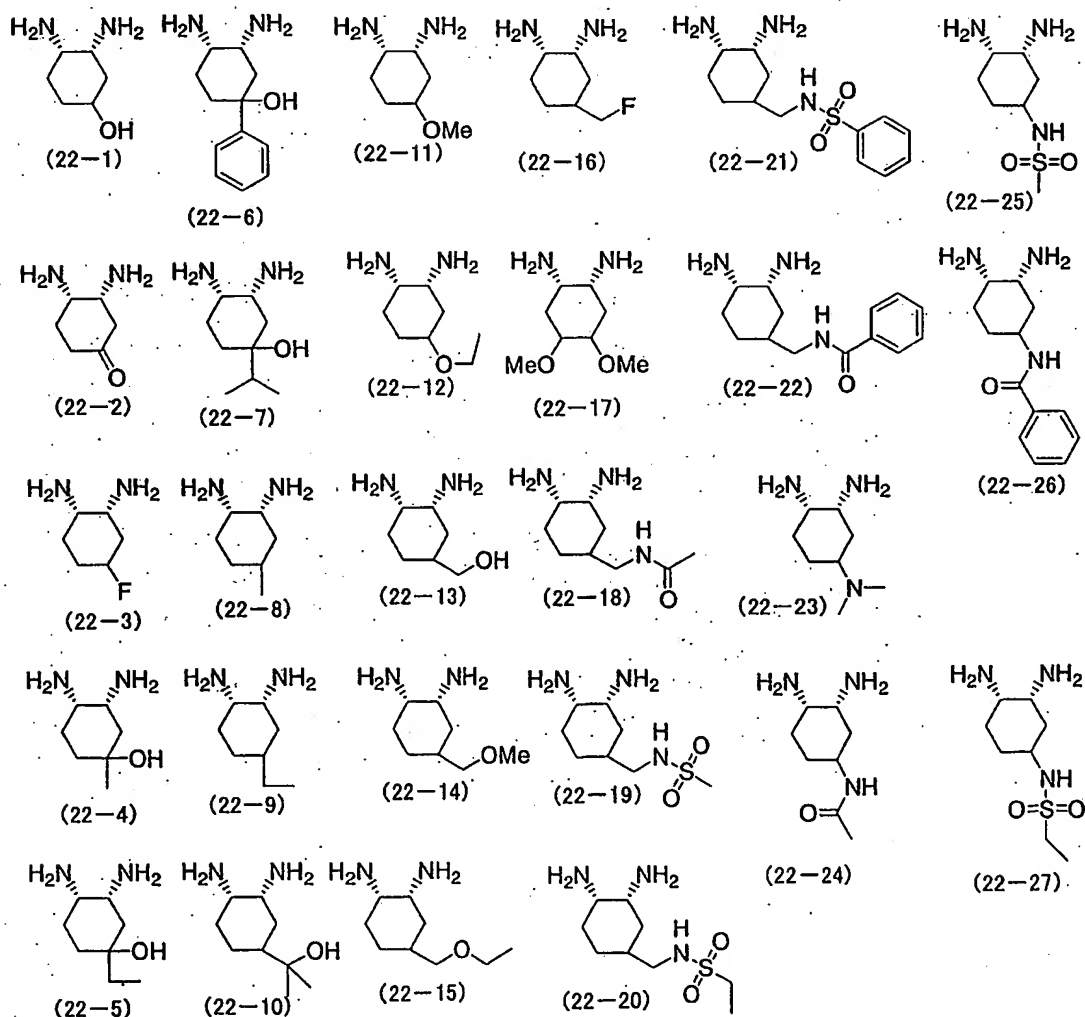
## 1) 工程1

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.))などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(28)から化合物(29)を製造することができる。化合物(28)は、J.  
 15 Org. Chem. 50, 4154(1985)に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

## 2) 工程2~4

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載されている方法と同様な方法によって、化合物（29）から化合物（25）を製造することができる。

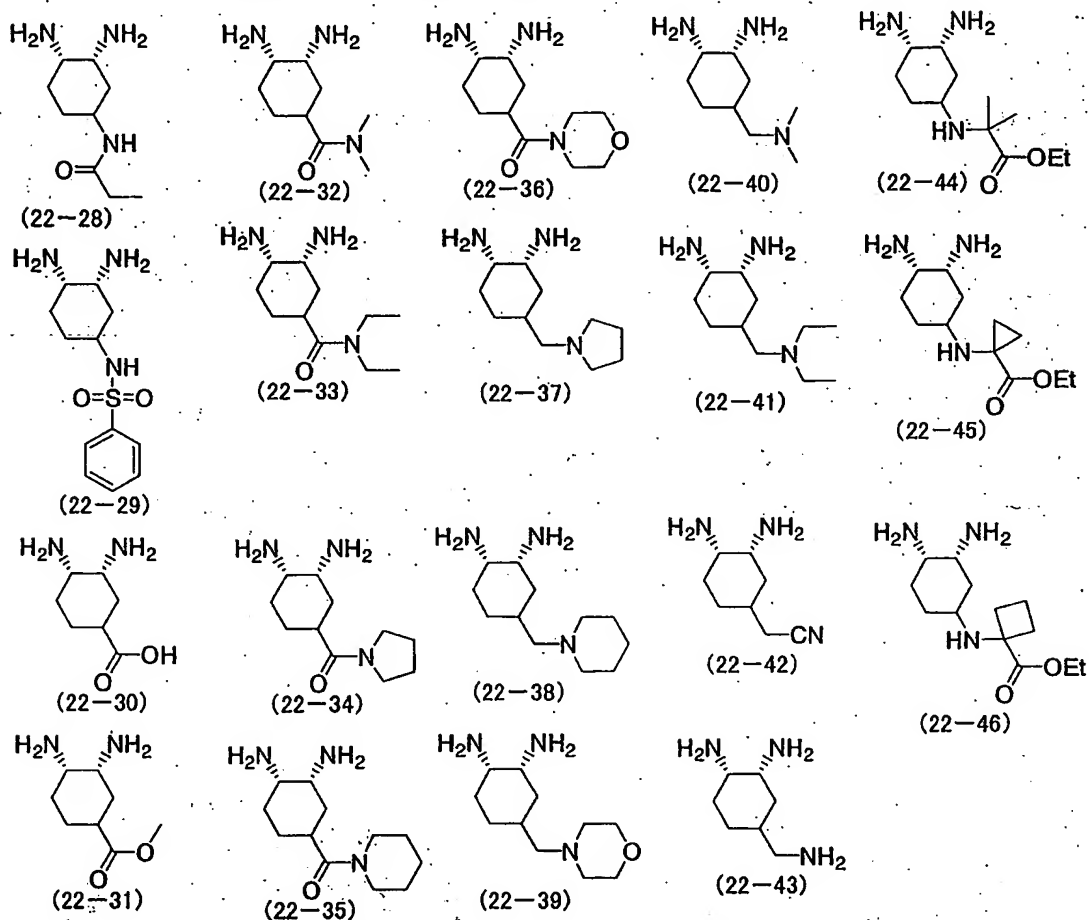
- 5 化合物（22）の具体的な例として、化合物（22-1）から化合物（22-27）の合成例を以下に示す。化合物（22-1）から化合物（22-27）は、薬学上許容される塩を含む。化合物（22-1）から化合物（22-27）は、文献（例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等）に記載された方法に従って、製造することができる。



化合物（22）の具体的な例として、化合物（22-28）から化合物（22-46）の合成例を以下に示す。化合物（22-28）から化合物（22-46）は

1 4 3

、薬学上許容される塩を含む。化合物(22-28)から化合物(22-46)は、文献(例えば、WO 01/74774およびComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された方法に従って、製造することができる。



5

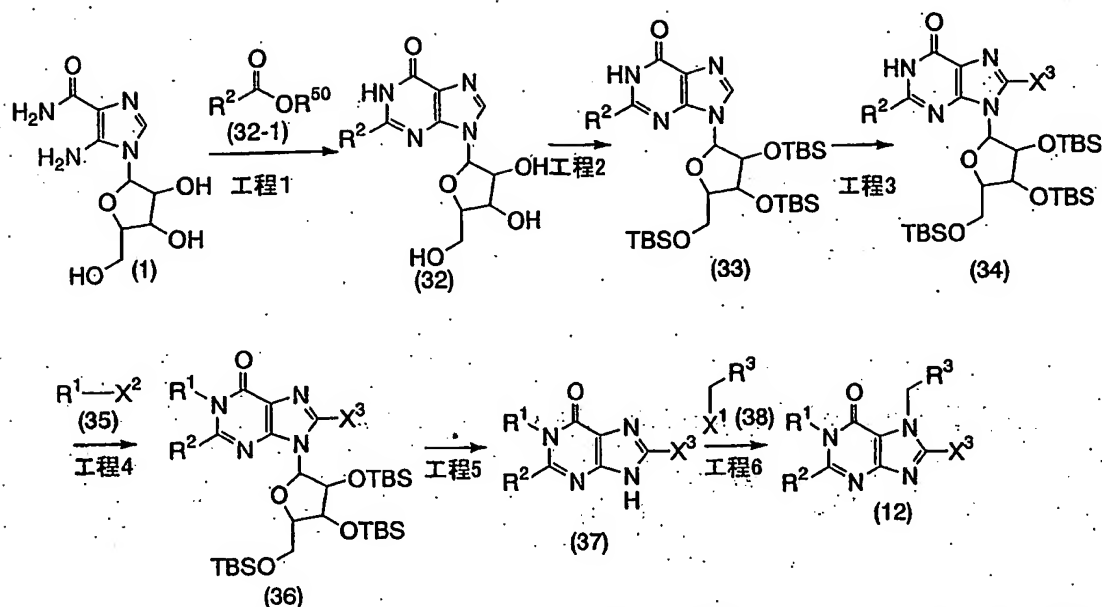
化合物(15)および化合物(23)は、市販品を用いることができる。

### 製造法 1 1

製造法 1 記載の化合物(12)は、例えば、下記に示される方法によって製造することもできる。

10

1 4 4



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、項[1]記載と同義であり、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  は製造法1と同義であり、 $R^{50}$  は、メチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、ベンジル基またはフェニル基を表す。]

#### 5 1) 工程1

化合物 (32) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (1) および化合物 (32-1) と反応させることで製造することができる。塩基としては、ナトリウムメトキサイドまたはナトリウムエトキサイド等が挙げられる。化合物 (32-1) の使用量としては、化合物 (1) に対して通常 5 ~ 30 当量の範囲から選択される。  
10 不活性溶媒としては、エタノールまたはメタノール等が挙げられる。反応温度としては、約 30℃ ~ 約 100℃ の範囲から選択することができる。

#### 2) 工程2

化合物 (33) は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、塩基の存在下、化合物 (32) を tert-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させることで製造することができる。添加物としては、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等が挙げられ、その添加量としては化合物 (32) に対して通常 0.05 ~ 0.5 当量の範囲から選択される。塩基としては、イミダゾール等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (32) に対して通常 3 ~ 20 当量の範囲から選択される。tert-ブチルジメチルシリルクロリドの使用量としては、化合物 (32) に対して通常 3  
20 ~ 6 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N,N-ジメチルホルムア



ミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10℃～約40℃の範囲から選択することができる。

### 3) 工程3

- 5 化合物(34)は、不活性溶媒中、化合物(33)を塩基と反応させ、さらにハロゲン化剤と反応させることで製造することができる。塩基の使用量としては、化合物(33)に対して通常2～5当量の範囲から選択される。ハロゲン化剤の使用量としては、化合物(33)に対して通常3～6当量の範囲から選択される。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウムまたはtert-ブチルリチウム等が挙げられ、好適には、tert-ブチルリチウム等が  
10 挙げられる。ハロゲン化剤としては、ジプロモテトラフルオロエタン、ジプロモテトラクロロエタン、臭素、N-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミド等が挙げられ、好適には、ジプロモテトラフルオロエタン等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、ま  
15 たはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。塩基と反応させる場合の反応温度としては、約-100℃～約25℃の範囲から選択することができる。また、該反応温度の範囲内において、反応温度を上昇させることもできる。ハロゲン化剤と反応させる場合の反応温度としては、約-100℃～約25℃の範囲から選択することができ、また、該反応温度の範囲内におい  
20 て、反応温度を上昇させることもできる。

### 4) 工程4

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(34)から化合物(36)を製造することができる。

### 5) 工程5

- 25 製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(36)から化合物(37)を製造することができる。

### 6) 工程6

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(37)から化合物(12)を製造することができる。

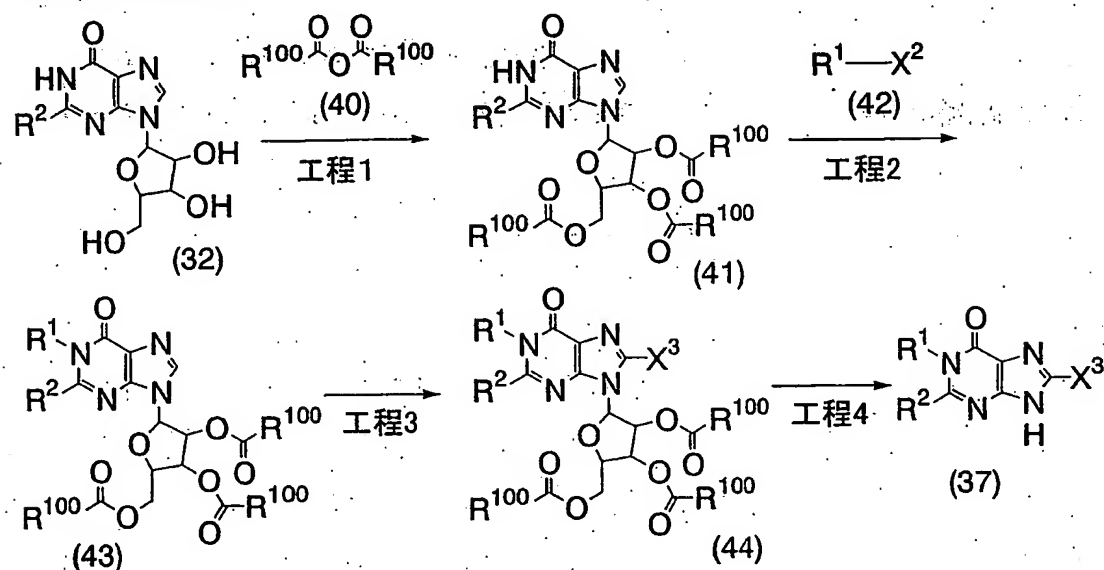
- 30 また、化合物(12)の製造において、一般にR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>基が異なる窒素原子に

導入されたものも副生しうるが、その副生物は通常の方法で容易に除くことができる。化合物(32)は、公知の方法で製造することもできる。具体的には、文献(例えばJ. Med. Chem., 32, 218 (1989)等)に記載されている方法等が挙げられる。

5

### 製造法12

製造法11記載の化合物(37)は、例えば、下記に示される方法によって製造することもできる。



10. [式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、項[1]記載と同義であり、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $R^{100}$  は、製造法1記載と同義である。]

#### 1) 工程1

製造法1記載の工程1と同様な方法によって、化合物(32)から化合物(41)を製造することができる。

#### 15 2) 工程2

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(41)から化合物(43)を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(43)から化合物(44)を製造することができる。

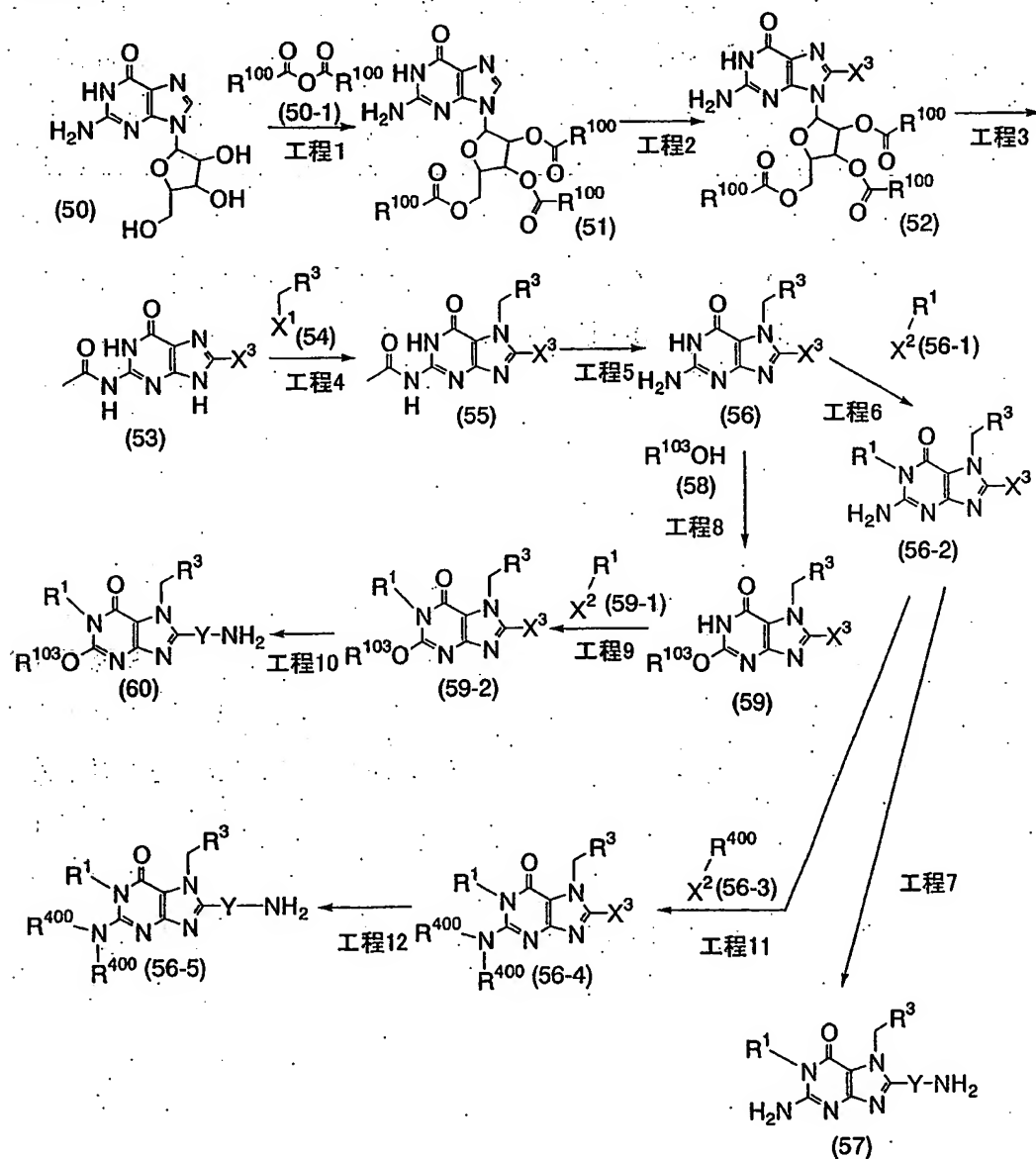
20

#### 4) 工程4

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(44)から化合物(37)を製造することができる。

### 製造法13

- 5 式(I)で表される化合物のうち、式(56-5)、式(57)、および式(60)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $Y$  は、項[1]記載と同義であり、 $R^{100}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  は製造法1記載と同義であり、 $R^{103}O$  は、項[1]記載の  $R^2$  における

「置換されてもよいアルコキシ基」を表し、 $R^{400}$  は、項[1]記載の $R^2$  における「置換されてもよいアミノ基」の置換基として例示されたアルキル基を表す。]

1) 工程1

化合物(51)は、化合物(50)から文献(例えばSynthesis 385 (1986)等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。化合物(50)は、市販品を用いることができる。

2) 工程2

製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(51)から化合物(52)を製造することができる。

10 3) 工程3

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(52)から化合物(53)を製造することができる。

4) 工程4

化合物(55)は、化合物(53)から文献(例えばSynthesis 775 (1999)等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。また、化合物(55)の製造において、一般に $R^3CH_2$ 基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

5) 工程5

化合物(56)は、不活性溶媒中、化合物(55)と有機アミンを反応させることで製造することができる。有機アミンとしては、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミンまたはジエチルアミン等が挙げられる。有機アミンの使用量としては、化合物(55)に対して通常10~200当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。好適には、エタノール等が挙げられる。反応温度としては、約0℃~約40℃の範囲から選択することができる。

6) 工程6

文献(例えばTetrahedron 58, 3361(2002)、J. Med. Chem. 34, 2380 (1991)、Tetrahedron Letters 34, 4595 (1993)、J. Org. Chem. 40, 185 (1975)、Chem. Ber. 80, 401 (1947)およびJ. Org. Chem. 41, 568 (1976)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(56)から化合物(56-2)を製造すること

ができる。

7) 工程7

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(56-2)から化合物(57)を製造することができる。

- 5      $R^1$  が水素原子である化合物(57)は、化合物(56)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

8) 工程8

- 化合物(59)は、酸存在下、化合物(56)、化合物(58)、および亜硝酸塩を反応させることで製造することができる。亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸カリウムが挙げられる。酸としては、硫酸および硝酸が挙げられる。通常、化合物(58)は溶媒として用いることが出来る。亜硝酸塩の使用量としては、化合物(56)に対して通常2～5当量の範囲から選択される。硫酸の使用量としては、化合物(58)に対して、0.05～0.1倍(体積比)の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。
- 15

9) 工程9

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(59)から化合物(59-2)を製造することができる。

10) 工程10

- 20     製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(59-2)から化合物(60)を製造することができる。

$R^1$  が水素原子である化合物(60)は、化合物(59)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

11) 工程11

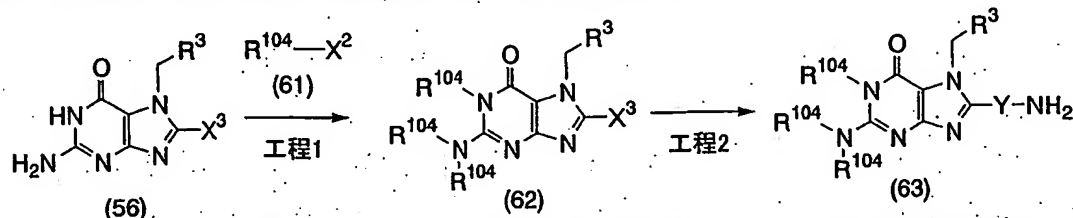
- 25     製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(56-2)から化合物(56-4)を製造することができる。

12) 工程12

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(56-4)から化合物(56-5)を製造することができる。

## 製造法14

式(I)で表される化合物のうち、式(63)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 5 [式中、 $R^3$  および  $Y$  は、項[1]記載と同義であり、 $X^2$  および  $X^3$  は製造法1記載と同義であり、 $R^{104}$  は、項[1]記載の  $R^2$  における「置換されてもよいアミノ基」の置換基として例示されたアルキル基を表す。]

## 1) 工程1

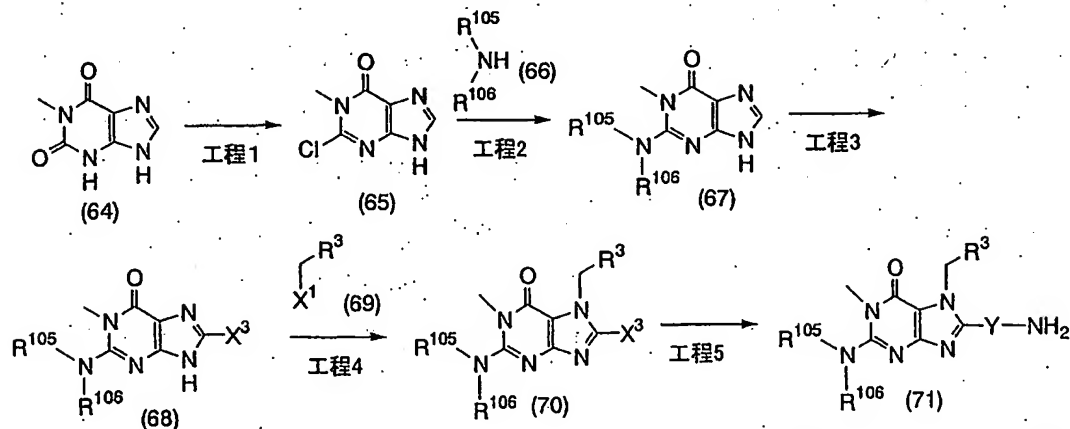
- 製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(56)から化合物(62)を製造することができる。

## 2) 工程2

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(62)から化合物(63)を製造することができる。

## 15 製造法15

式(I)で表される化合物のうち、式(71)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 20 [式中、 $R^3$  および  $Y$  は、項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法1記載と同義であり、 $R^{105}$   $R^{106}$  Nは、項[1]記載の  $R^2$  における「置換されてもよいアミ

ノ基」または「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」を表す。]

1) 工程1

化合物(6.5)は、化合物(6.4)を、ジメチルアニリンもしくはジエチルアニリン等の塩基の存在下、必要に応じて不活性溶媒中、オキシ塩化リンと反応させることにより、製造することができる。塩基が液体の場合これを溶媒として用いることもできる。オキシ塩化リンの使用量としては、化合物(6.4)に対して、通常1  
5 ~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒、トルエン、ベンゼン、もしくはキシレン等の炭化水素系溶媒、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、トルエン等が挙げられる。反応温度としては、約50℃~約  
10 150℃の範囲から選択される。化合物(6.4)は、市販品を用いることができる。

15 2) 工程2

化合物(6.7)は、不活性溶媒中、無機塩基存在下、化合物(6.5)と化合物(6.6)を反応させることにより製造することができる。無機塩基としては、炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、トルエンもしくは  
20 はベンゼンなどの炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはテトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約0℃~約150℃の範囲から選択される。

3) 工程3

25 製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(6.7)から化合物(6.8)を製造することができる。

4) 工程4

製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(6.8)から化合物(7.0)を製造することができる。また、化合物(7.0)の製造において、一般に $R^3C$   
30  $H_2$ 基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の

1 5 2

精製方法で容易に除くことができる。

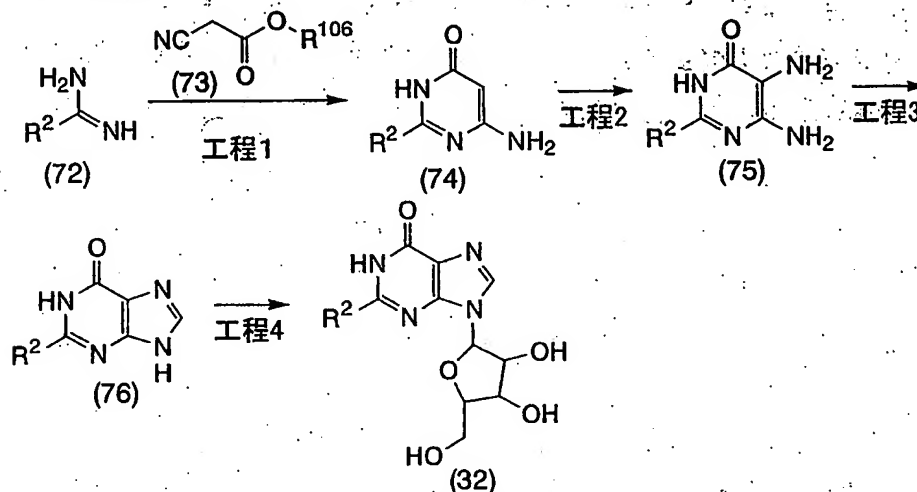
### 5) 工程 5

製造法 1 記載の工程 8 ～ 1 1 と同様な方法によって、化合物 (7 0) から化合物 (7 1) を製造することができる。

5

### 製造法 1 6

製造法 1 1 記載の化合物 (3 2) は、例えば、下記製造法 1 6 に従って製造することもできる。



- 10 [式中、 $\text{R}^2$  は項 [1] 記載と同義であり、 $\text{R}^{106}$  はメチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基またはベンジル基を表す。]

### 1) 工程 1 ～ 2

文献 (例えば J. Org. Chem. 26, 4504 (1961) および US6423720 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (7 2) から化合物 (7 5) を製造すること  
15 ができる。

### 2) 工程 3

文献 (例えば Synthesis 125 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (7 5) から化合物 (7 6) を製造することができる。

### 3) 工程 4

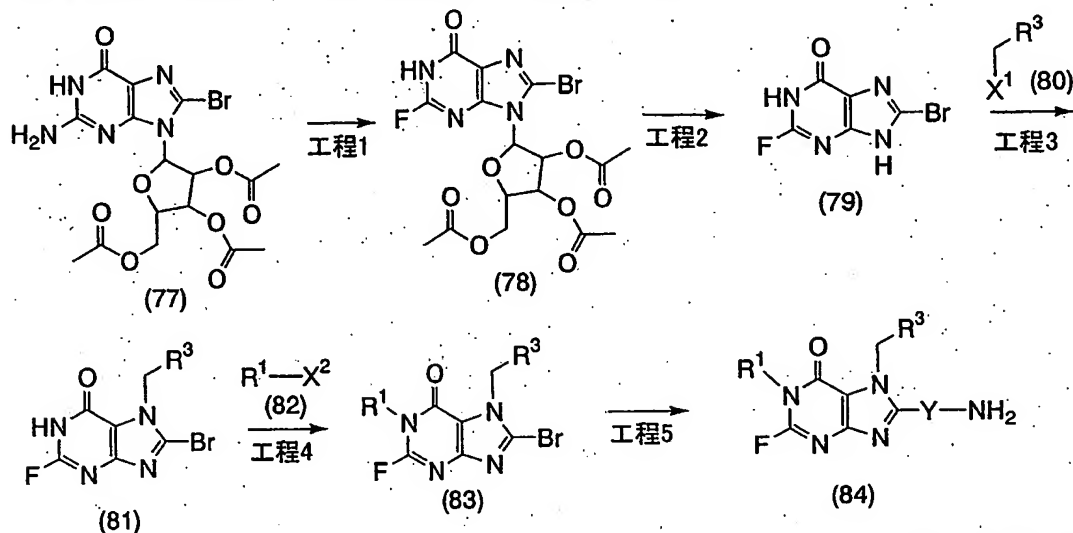
- 20 文献 (例えば J. Org. Chem. 58, 7258 (1993)、J. Heterocycl. Chem. 30, 1229 (1993) および Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (



76) から化合物 (3.2) を製造することができる。

### 製造法 17

式 (I) で表される化合物のうち、式 (84) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> および Y は項 [1] 記載と同義であり、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は製造法 1 記載と同義である。]

#### 1) 工程 1

文献 (例えば Tetrahedron Letters 31, 3019 (1990) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (77) から化合物 (78) を製造することができる。化合物 (77) は、グアノシンを出発原料に製造法 13 の工程 1 ~ 2 と同様な方法によって製造することができる。

#### 2) 工程 2

製造法 1 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (78) から化合物 (79) を製造することができる。

#### 3) 工程 3

製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (79) から化合物 (81) を製造することができる。また、化合物 (81) の製造において、一般に R<sup>3</sup> C H<sub>2</sub> 基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

154

## 4) 工程4

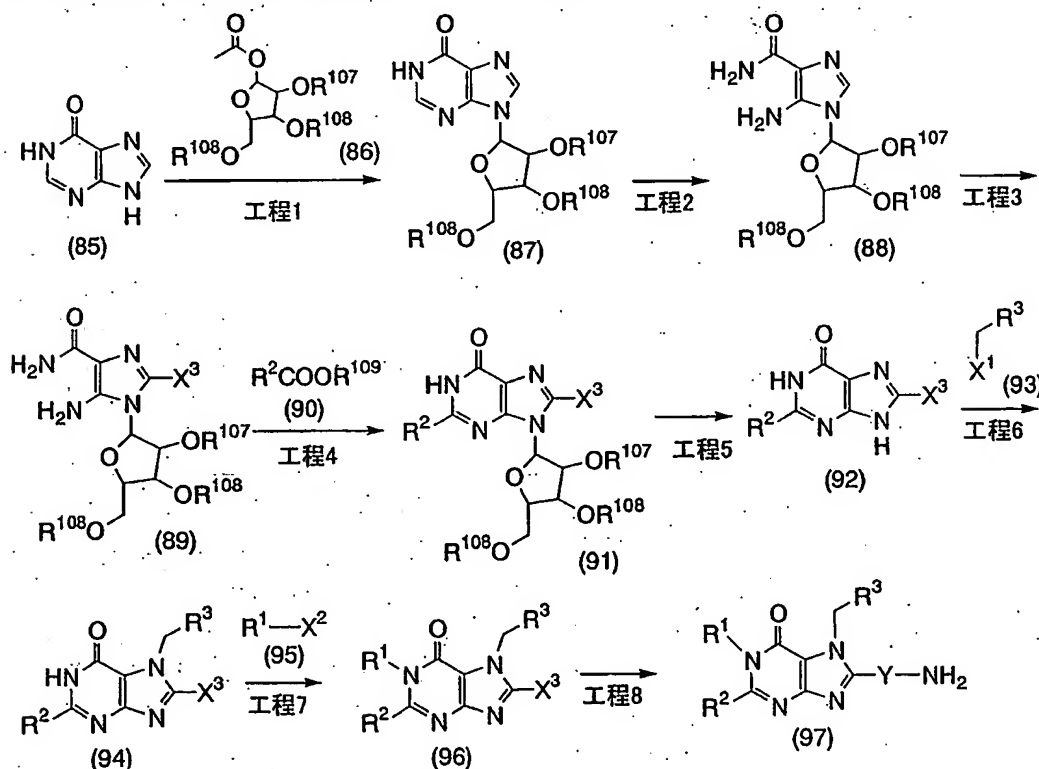
製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(81)から化合物(83)を製造することができる。

## 5) 工程5

- 5 製造法1記載の工程8~11と同様な方法によって、化合物(83)から化合物(84)を製造することができる。

## 製造法18

- 10 式(I)で表される化合物のうち、式(97)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



- 15 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびYは、項[1]記載と同義であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> およびX<sup>3</sup> は製造法1記載と同義であり、R<sup>107</sup> は、メチル基またはエチル基を表し、R<sup>108</sup> は、ベンジル基、メチル基、またはエチル基を表し、R<sup>109</sup> は、メチル基またはエチル基を表す。]

## 1) 工程1

化合物(87)は、化合物(85)から文献(例えばJ. Med. Chem. 36, 3230

(1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、製造することができる。化合物(86)は、市販品を用いるか、文献(例えばTetrahedron 50, 5361 (1994)等)に記載された方法に従って、製造することができる。

## 2) 工程2

- 5 文献(例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3489 (1999)、Chem. Pharm. Bull. 44, 288 (1996) およびTetrahedron Letters 34, 103 (1993)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(87)から化合物(88)を製造することができる。

## 3) 工程3

- 10 製造法1記載の工程2と同様な方法によって、化合物(88)から化合物(89)を製造することができる。

## 4) 工程4

文献(例えばHeterocycles 42, 691 (1996)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(89)から化合物(91)を製造することができる。

## 15 5) 工程5

製造法1記載の工程5と同様な方法によって、化合物(91)から化合物(92)を製造することができる。

## 6) 工程6

- 20 製造法1記載の工程6と同様な方法によって、化合物(92)から化合物(94)を製造することができる。また、化合物(94)の製造において、一般に $R^3C$   $H_2$  基が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生成物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

## 7) 工程7

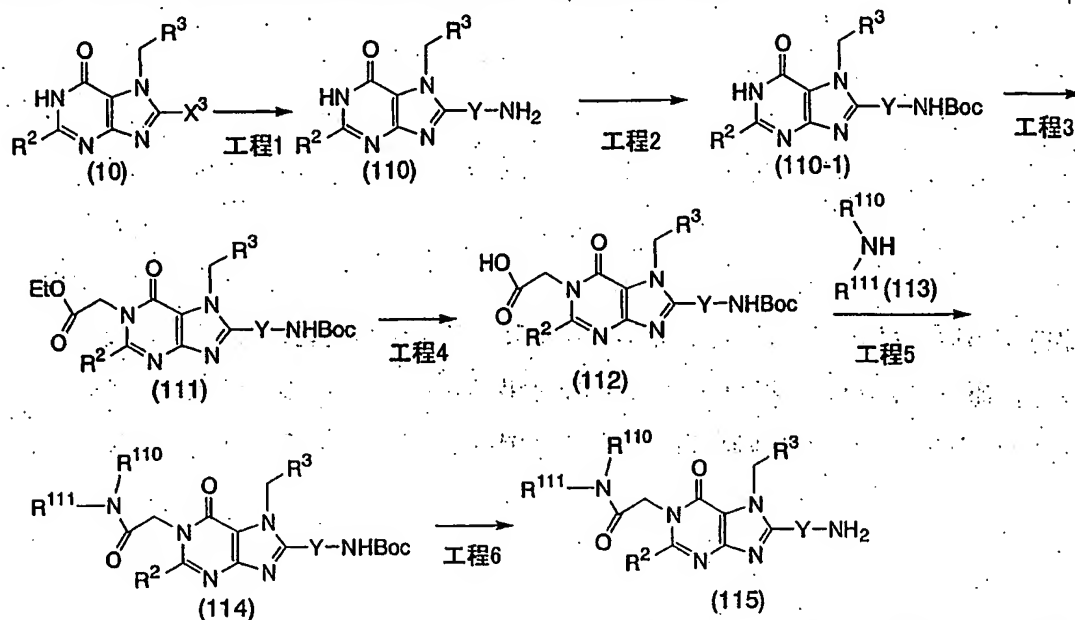
- 25 製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(94)から化合物(96)を製造することができる。

## 8) 工程8

製造法1記載の工程8~11と同様な方法によって、化合物(96)から化合物(97)を製造することができる。

## 30 製造法19

式(I)で表される化合物のうち、式(115)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は、製造法1と同義であり、 $R^{110}$   $R^{111}$   $NC(O)$  は、項[1]記載の  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

#### 1) 工程1

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(10)から化合物(110)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法10記載の工程1と同様な方法によって、化合物(110)から化合物(110-1)を製造することができる。

#### 3) 工程3

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(110-1)から化合物(111)を製造することができる。

#### 4) 工程4

化合物(112)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(111)を加水分解することにより製造することができる。塩基としては、水酸化アルカリ(水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等)が挙げられ、通常、その水溶液が使用される

。不活性溶媒として、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約25℃～約80℃の範囲から選択される。

### 5) 工程5

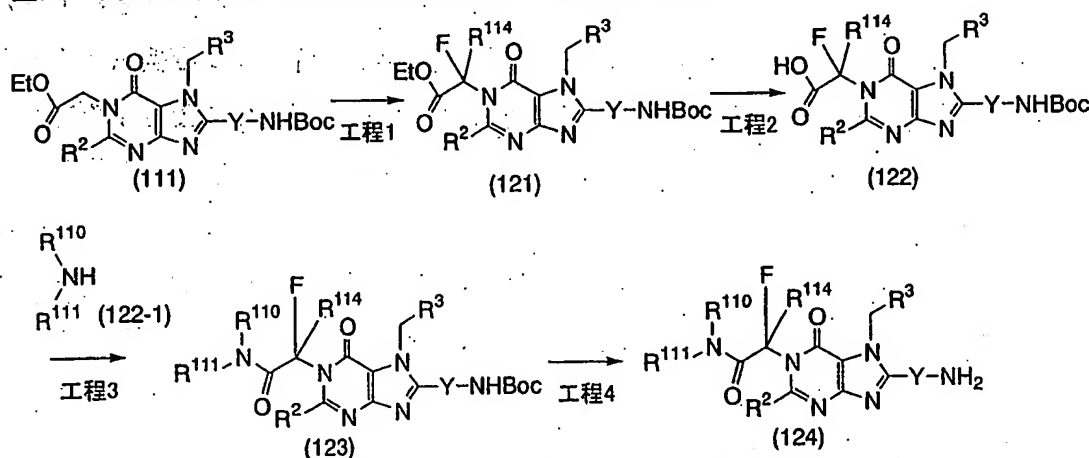
化合物(114)は、不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、もしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じて4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の添加剤の存在下に、化合物(112)と化合物(113)を縮合させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタン、もしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、通常約0℃～約50℃の範囲で選択される。

### 6) 工程6

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(114)から化合物(115)を製造することができる。

## 製造法20

式(i)で表される化合物のうち、式(124)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびYは項[1]記載と同義であり、R<sup>110</sup>R<sup>111</sup>NC(O)は、項[1]記載のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」を表し、R<sup>114</sup>は

、水素原子またはフッ素原子を表す。]

### 1) 工程1

文献（例えばAngew. Chem. 108, 1082 (1996)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 3275 (1998) およびTetrahedron Lett. 32, 1779 (1991)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（111）から化合物（121）を製造することができる。

### 2) 工程2

製造法19記載の工程4と同様な方法によって、化合物（121）から化合物（122）を製造することができる。

### 10 3) 工程3

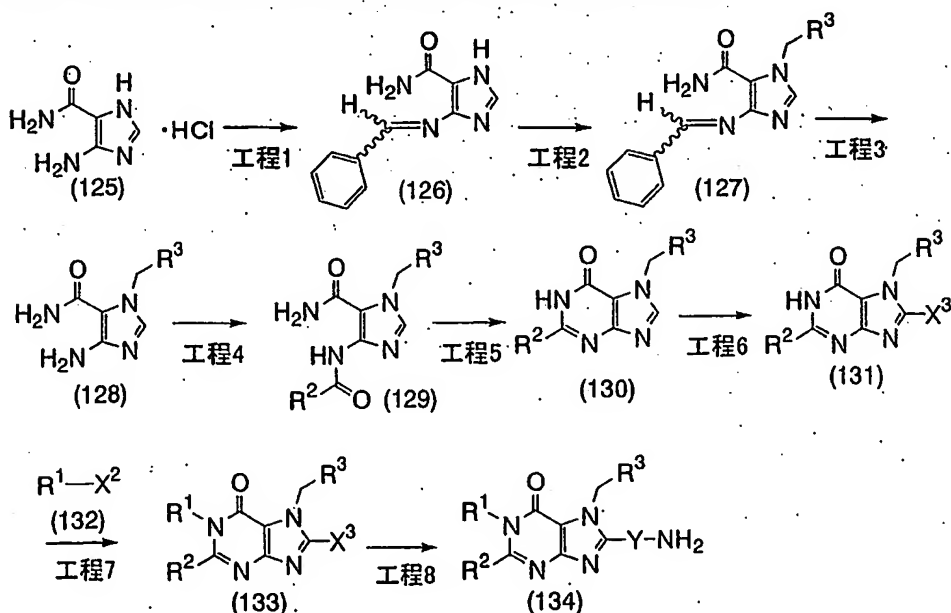
製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物（122）から化合物（123）を製造することができる。

### 4) 工程4

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物（123）から化合物（124）を製造することができる。

## 製造法21

式（I）で表される化合物のうち、式（134）で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $X^2$  および  $X^3$  は、製造法1と同義である。]

### 1) 工程1～5

文献(例えばWO 99/03858等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(125)から化合物(130)を製造することができる。

### 2) 工程6

製造法1記載の工程3と同様な方法によって、化合物(130)から化合物(131)を製造することができる。該工程における好適な塩基としては、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。

### 10 3) 工程7

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(131)から化合物(133)を製造することができる。

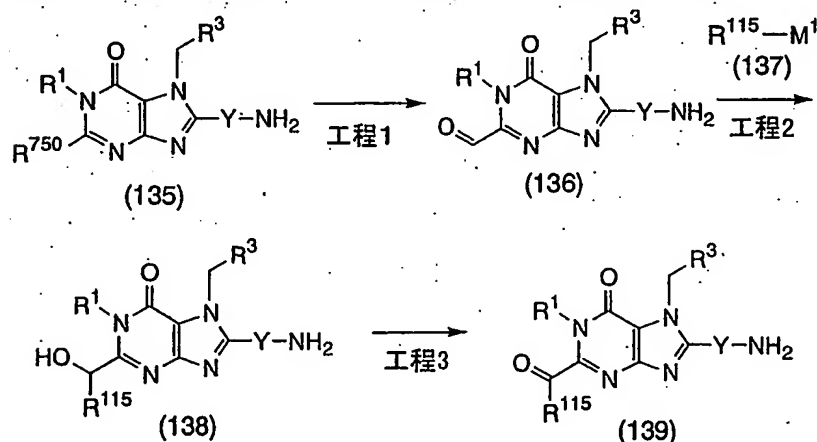
### 4) 工程8

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(133)から化合物(134)を製造することができる。

$R^1$  が水素原子である化合物(134)は、化合物(131)を出発原料として、上記と同様な方法によって製造することができる。

## 製造法22

20 式(I)で表される化合物のうち、式(139)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{115}$  C(O) は項[

## 160

1]記載の $R^2$ における「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」を表し、 $R^{7,5,0}$ はビニルもしくは1-プロペニルを表し、 $M^1$ は、リチウム、マグネシウムクロライド、またはマグネシウムブロマイドを表す。]

## 5 1) 工程1

文献(例えばTetrahedron 45, 3653 (1989)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(135)から化合物(136)を製造することができる。化合物(135)は、具体的には、製造法1記載の化合物(17)もしくは化合物(18)、製造法21記載の化合物(134)、製造法23記載の化合物(142-3)、製造法29記載の化合物(188-5)、および製造法32記載の化合物(228)もしくは化合物(224)を表す。

## 2) 工程2

化合物(138)は、不活性溶媒中、化合物(136)と化合物(137)を反応させることで製造することができる。化合物(137)の使用量としては、化合物(136)に対して通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度としては、約-100℃~約25℃の範囲から選択することができる。化合物(137)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 3) 工程3

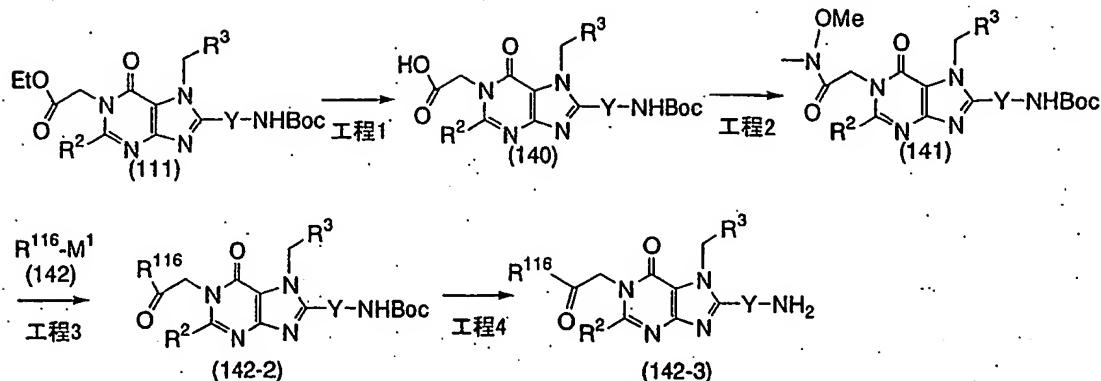
文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(138)から化合物(139)を製造することができる。

## 25 製造法23

式(I)で表される化合物のうち、式(142-3)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



161



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および Y は項〔1〕記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法 22 記載と同義であり、 $R^{116}C(O)$  は項〔1〕記載の  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」を表す。〕

#### 1) 工程 1

製造法 19 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物 (111) から化合物 (140) を製造することができる。

#### 10 2) 工程 2～3

文献 (例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001) および Tetrahedron Letters 42, 3763 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (140) から化合物 (142-2) を製造することができる。化合物 (142) は、市販品を用いるか、実験化学講座 (日本化学会編、丸善) 25 巻等に記載された方法によって製造することができる。

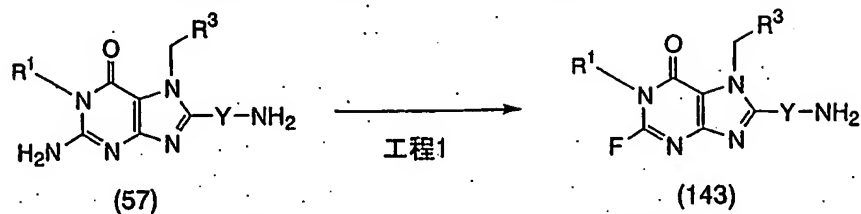
#### 3) 工程 4

20 製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (142-2) から化合物 (142-3) を製造することができる。

#### 製造法 24

式 (I) で表される化合物のうち、式 (143) で表される化合物、またはその塩

は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  およびYは項[1]記載と同義である。]

#### 1) 工程1

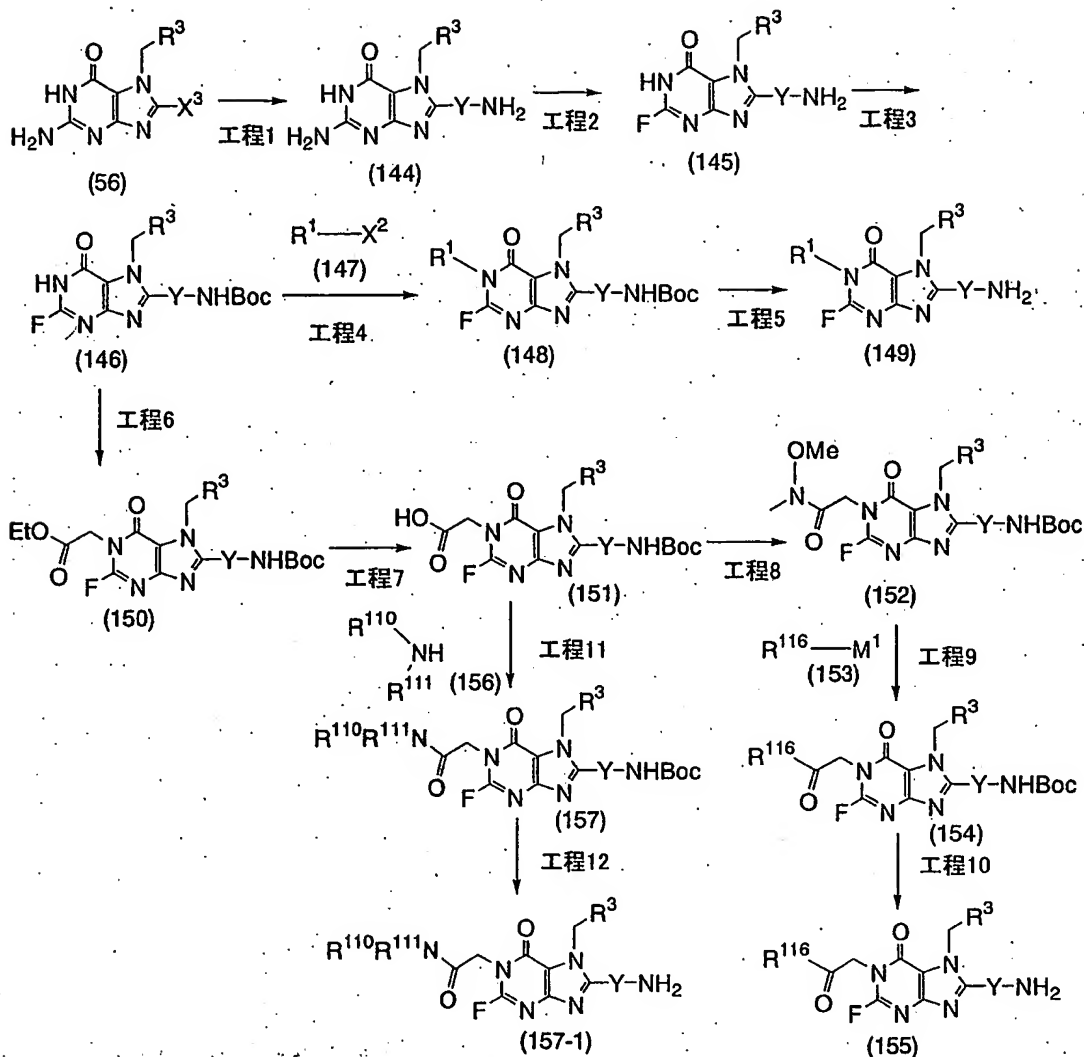
- 5 文献(例えばBioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)、Tetrahedron Lett. 31, 3019 (1990)、Tetrahedron 52, 23 (1996) および Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 20, 59 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(57)から化合物(143)を製造することができる。

10

#### 製造法25

式(I)で表される化合物のうち、式(149)、式(155)および式(157-1)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

163



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、式中、X<sup>2</sup> およびX<sup>3</sup> は製造法1と同義であり、M<sup>1</sup> は、製造法2 2記載と同義であり、R<sup>1 1 6</sup> C(O) は製造法2.3記載と同義であり、R<sup>1 1 0</sup> R<sup>1 1 1</sup> NC(O) は、項[1]記載のR<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールアミノカルボニル基」を表す。]

#### 1) 工程1

製造法1記載の工程8～11と同様な方法によって、化合物(56)から化合物(144)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法2 4記載の工程1と同様な方法によって、化合物(144)から化合物(

145)を製造することができる。

3) 工程3

製造法10記載の工程1と同様な方法によって、化合物(145)から化合物(146)を製造することができる。

5 4) 工程4

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(146)から化合物(148)を製造することができる。

5) 工程5

10 製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(148)から化合物(149)を製造することができる。

6) 工程6

製造法1記載の工程7と同様な方法によって、化合物(146)から化合物(150)を製造することができる。

7) 工程7

15 製造法19記載の工程4と同様な方法によって、化合物(150)から化合物(151)を製造することができる。

8) 工程8～9

製造法23記載の工程2～3と同様な方法によって、化合物(151)から化合物(154)を製造することができる。

20 9) 工程10

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(154)から化合物(155)を製造することができる。

10) 工程11

25 製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(151)から化合物(157)を製造することができる。

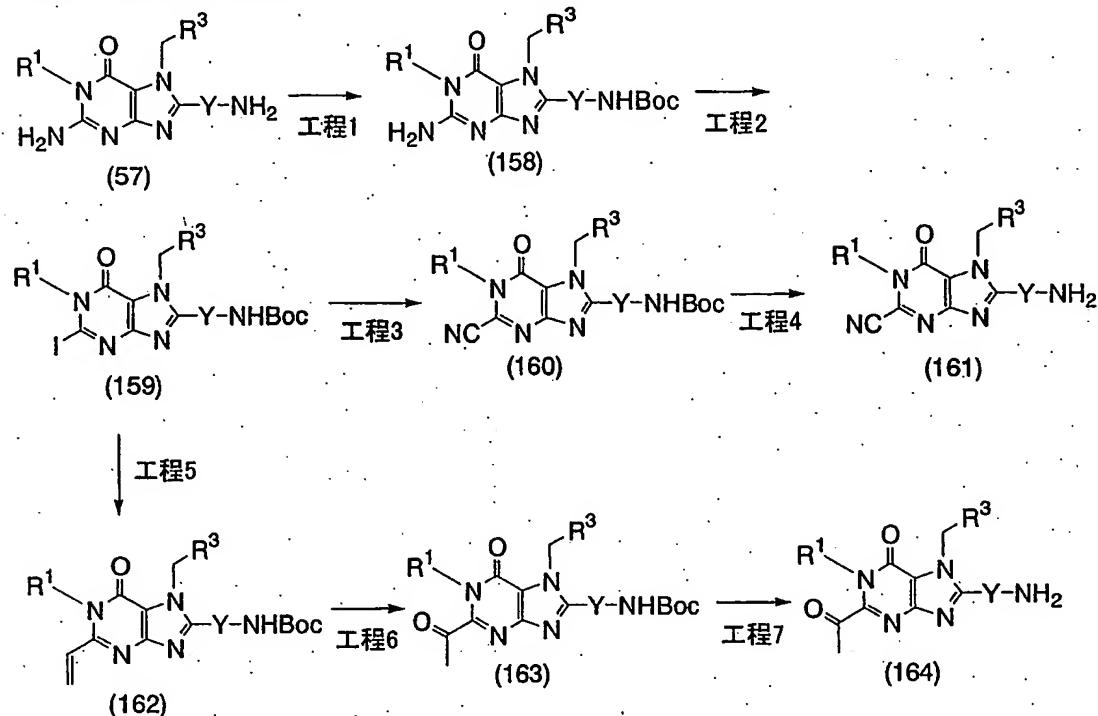
11) 工程12

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(157)から化合物(157-1)を製造することができる。

30 製造法26

## 165

式 (I) で表される化合物のうち、式 (161) および式 (164) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項 [1] 記載と同義である。]

## 5 1) 工程 1

製造法 10 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (57) から化合物 (158) を製造することができる。

## 2) 工程 2

文献 (例えば Tetrahedron 46, 7677 (1990) および Bioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (158) から化合物 (159) を製造することができる。

## 3) 工程 3

文献 (例えば Tetrahedron 46, 7677 (1990) および Bioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (159) から化合物 (160) を製造することができる。

## 4) 工程 4

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (160) から化合物 (161) を製造することができる。

## 1 6 6

## 5) 工程 5

文献 (例えばTetrahedron 46, 7677 (1990) およびBioorganic & Medicinal Chemistry 10, 3555 (2002)等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1 5 9) から化合物 (1 6 2) を製造することができる。

## 5 6) 工程 6

文献 (例えばTetrahedron Lett. 39, 6667 (1998) およびJ. Am. Chem. Soc. 100, 5437 (1978)等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1 6 2) から化合物 (1 6 3) を製造することができる。

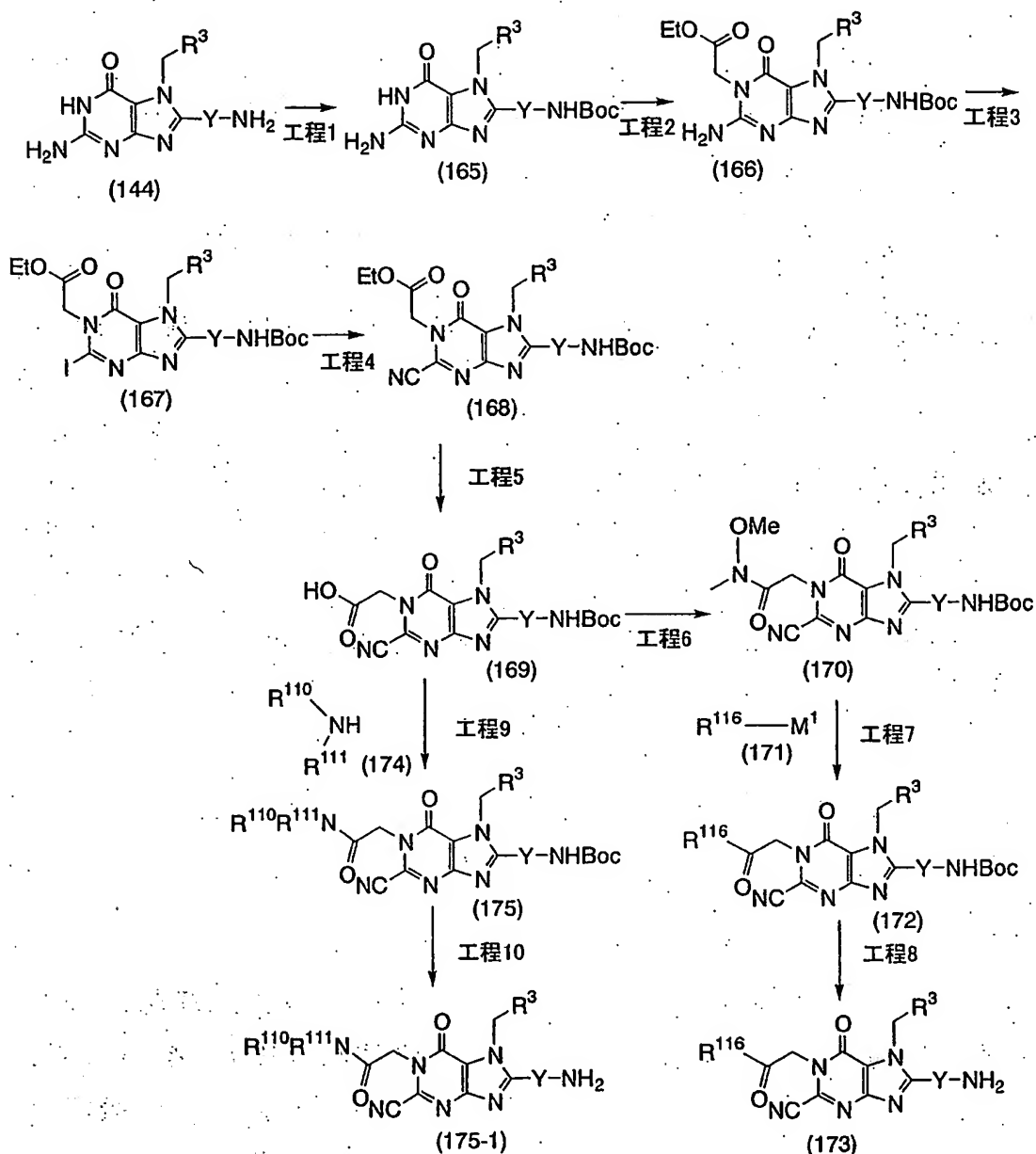
## 7) 工程 7

- 10 製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (1 6 3) から化合物 (1 6 4) を製造することができる。

## 製造法 2 7

- 15 式 (I) で表される化合物のうち、式 (1 7 3) および式 (1 7 5-1) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

167



[式中、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項[1]記載と同義であり、 $\text{M}^1$  は、製造法22記載と同義であり、 $\text{R}^{116}\text{C(O)}$  は製造法23記載と同義であり、 $\text{R}^{110}\text{R}^{111}\text{NC(O)}$  は、製造法25記載と同義である。]

#### 5 1) 工程1

製造法10記載の工程1と同様な方法によって、化合物(144)から化合物(165)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法13記載の工程6と同様な方法によって、化合物(165)から化合物(

## 1 6 8

1 6 6) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 2 6 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (1 6 6) から化合物 (1 6 7) を製造することができる。

## 5 4) 工程 4

製造法 2 6 記載の工程 3 と同様な方法によって、化合物 (1 6 7) から化合物 (1 6 8) を製造することができる。

## 5) 工程 5

10 製造法 1 9 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物 (1 6 8) から化合物 (1 6 9) を製造することができる。

## 6) 工程 6 ~ 7

15 製造法 2 3 記載の工程 2 ~ 3 と同様な方法によって、化合物 (1 6 9) から化合物 (1 7 2) を製造することができる。化合物 (1 7 1) は、市販品を用いるか、実験化学講座 (日本化学会編、丸善) 2 5 巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 7) 工程 8

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (1 7 2) から化合物 (1 7 3) を製造することができる。

## 8) 工程 9

20 製造法 1 9 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (1 6 9) から化合物 (1 7 5) を製造することができる。

## 9) 工程 1 0

製造法 2 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (1 7 5) から化合物 (1 7 5 - 1) を製造することができる。

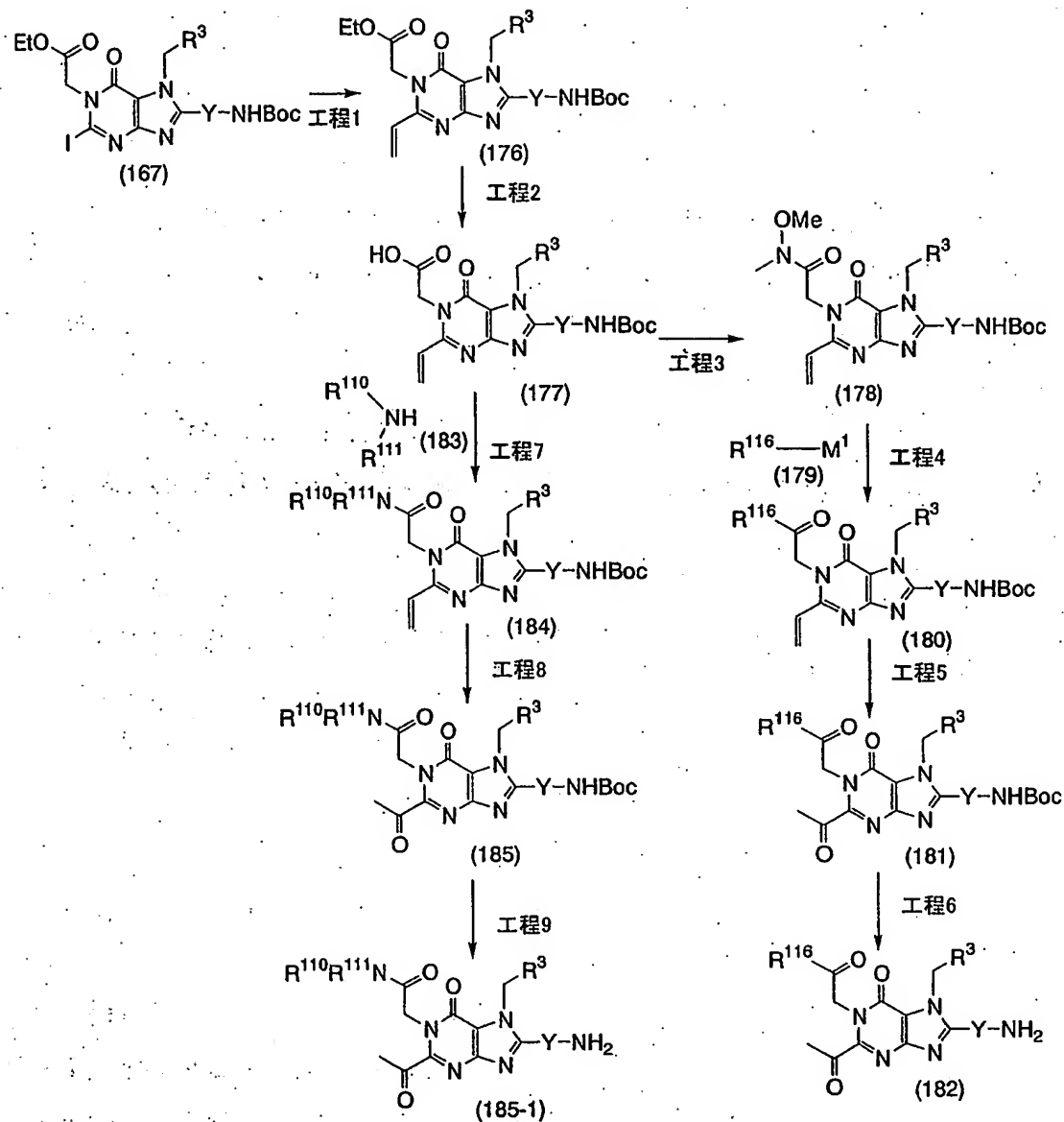
## 25

## 製造法 2 8

式 (I) で表される化合物のうち、式 (1 8 2) および式 (1 8 5 - 1) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



169



[式中、R<sup>3</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup> は、製造法22記載と同義であり、R<sup>116</sup> C(O)は製造法23記載と同義であり、R<sup>110</sup> R<sup>111</sup> NC(O)は製造法25と同義である。]

#### 1) 工程1

製造法26記載の工程5と同様な方法によって、化合物(167)から化合物(176)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法19記載の工程4と同様な方法によって、化合物(176)から化合物(

## 170

177)を製造することができる。

## 3) 工程3～4

製造法23記載の工程2～3と同様な方法によって、化合物(177)から化合物(180)を製造することができる。化合物(179)は、市販品を用いるか、  
5 実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

## 4) 工程5

製造法26記載の工程6と同様な方法によって、化合物(180)から化合物(181)を製造することができる。

## 10 5) 工程6

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(181)から化合物(182)を製造することができる。

## 6) 工程7

製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(177)から化合物(184)を製造することができる。  
15

## 7) 工程8

製造法26記載の工程6と同様な方法によって、化合物(184)から化合物(185)を製造することができる。

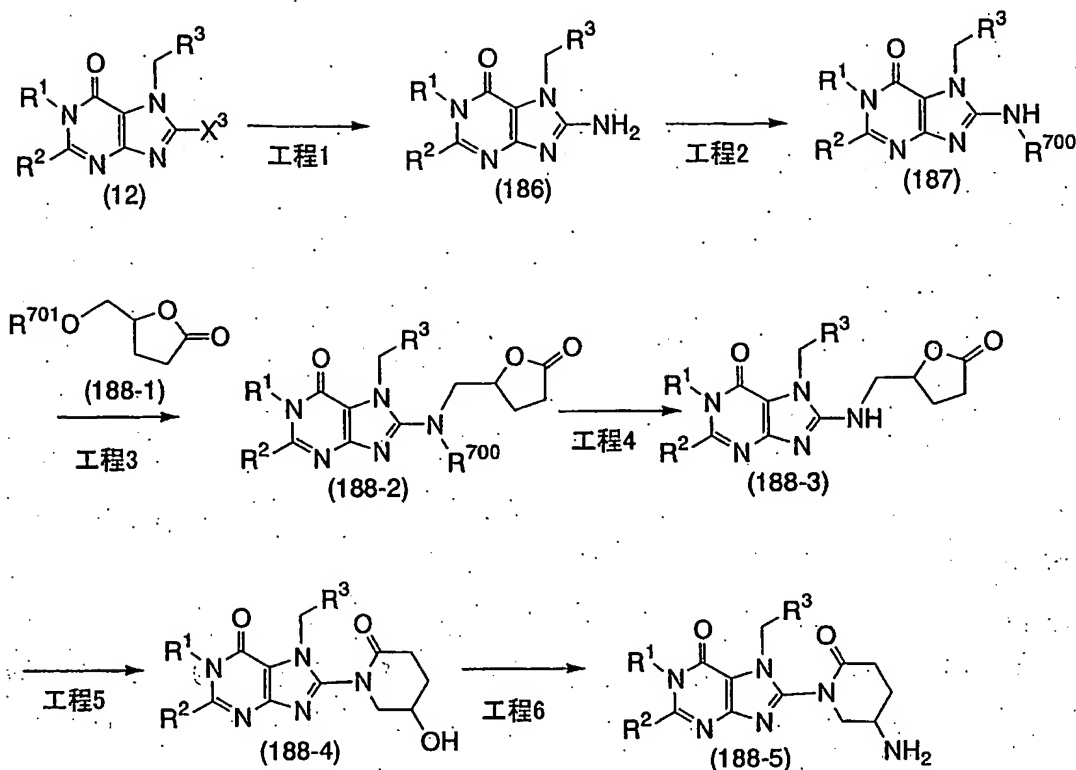
## 8) 工程9

製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(185)から化合物(185-1)を製造することができる。  
20

## 製造法29

式(i)で表される化合物のうち、式(188-5)で表される化合物、または  
25 その塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

171



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は項[1]記載と同義であり、 $X^3$  は製造法1記載と同義であり、 $R^{700}$  は、p-ニトロベンゼンスルホニル基またはo-ニトロベンゼンスルホニル基を表し、 $R^{701}$  は、水素原子、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、またはメタンスルホニル基を表す。]

### 1) 工程1

文献(例えばHeterocycles 38, 529 (1994)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12)から化合物(186)を製造することができる。

### 2) 工程2

10 文献(例えばTetrahedron Lett. 42, 871 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(186)から化合物(187)を製造することができる。

### 3) 工程3

$R^{701}$  が水素原子の場合、文献(例えばTetrahedron Lett. 42, 871 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(187)から化合物(188-2)を製造することができる。 $R^{701}$  がベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、またはメタンスルホニル基の場合、文献(例えばComprehensive

Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(187)から化合物(188-2)を製造することができる。化合物(188-1)は、光学活性体も含む。

4) 工程4~5

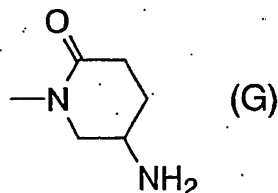
- 5 文献(例えばTetrahedron Lett. 42, 871 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(188-2)から化合物(188-4)を製造することができる。

5) 工程6

- 10 製造法10記載の工程2~4と同様な方法によって、化合物(188-4)から化合物(188-5)を製造することができる。

製造法30

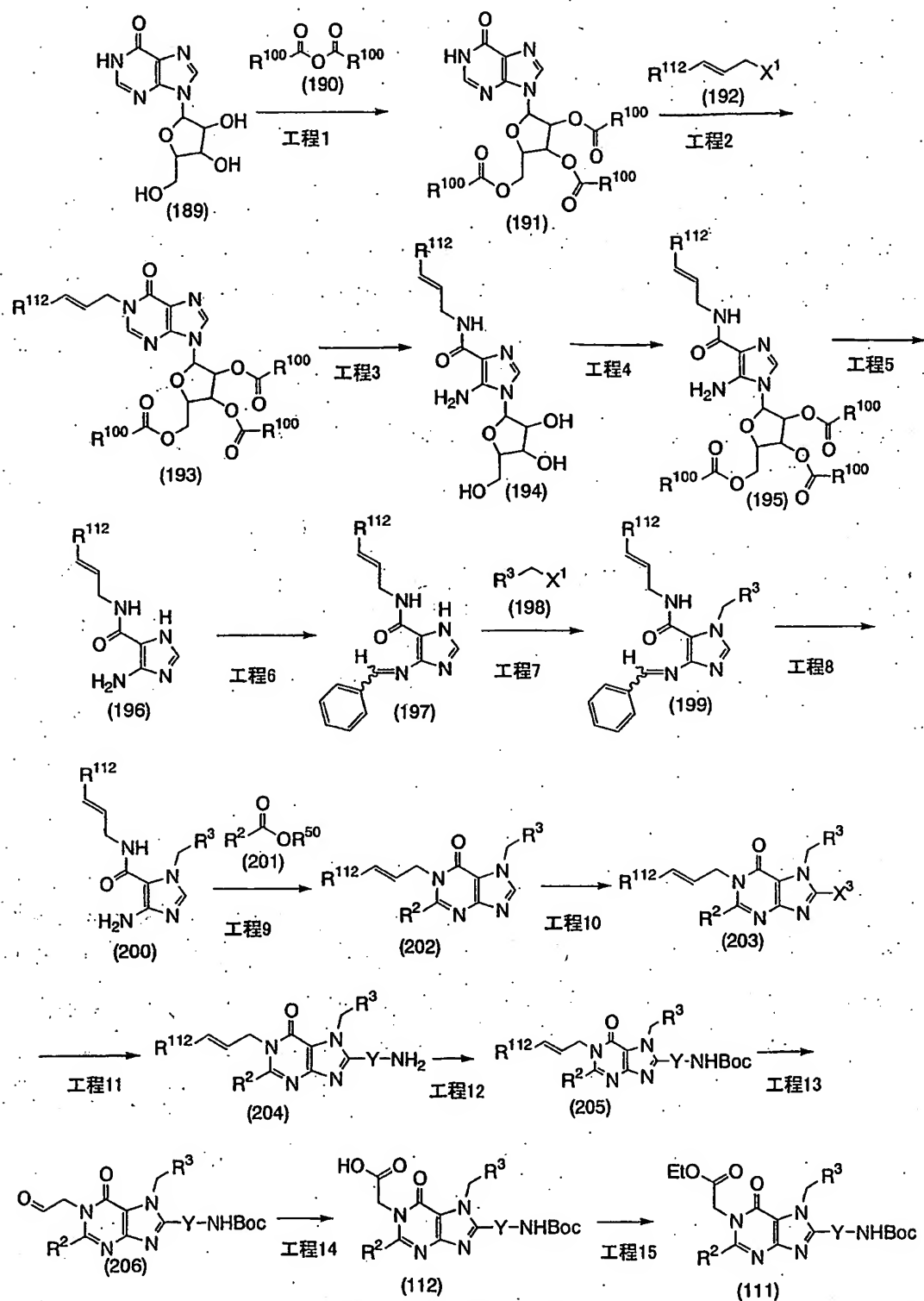
- Y-NH<sub>2</sub>が下記式(G)で表される、製造法13記載の化合物(57)、製造法13記載の化合物(56-5)、製造法17記載の化合物(84)、製造法21  
15 記載の化合物(134)、製造法31記載の化合物(204)および製造法25記載の化合物(144)は、製造法29記載の工程1~6と同様な方法によって、それぞれ対応する出発原料である製造法13記載の化合物(56-2)、製造法13記載の化合物(56-4)、製造法17記載の化合物(83)、製造法21記載の化合物(133)、製造法31記載の化合物(203)および製造法25記載の化  
20 合物(56)から製造することができる。



製造法31

- 25 製造法19記載の化合物(111)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

173



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{100}$ 、 $X^1$  および  $R^{112}$  は製造法1記載と同義であり、 $R^{50}$  は製造法11記載と同義であり、 $R^{112}$  はメチル、エチル、プロピル、2-プロピルまたはフェニルを表す。]

## 1) 工程 1

製造法 1 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (189) から化合物 (191) を製造することができる。

## 2) 工程 2

5 製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (191) から化合物 (193) を製造することができる。

## 3) 工程 3

製造法 18 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物 (193) から化合物 (194) を製造することができる。

## 10 4) 工程 4

製造法 1 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (194) から化合物 (195) を製造することができる。

## 5) 工程 5

15 製造法 1 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (195) から化合物 (196) を製造することができる。

## 6) 工程 6 ~ 8

製造法 21 記載の工程 1 ~ 3 と同様な方法によって、化合物 (196) から化合物 (200) を製造することができる。

## 7) 工程 9

20 製造法 11 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (200) から化合物 (202) を製造することができる。

## 8) 工程 10

製造法 11 記載の工程 3 と同様な方法によって、化合物 (202) から化合物 (203) を製造することができる。該工程における好適な塩基としては、tert-ブ  
25 チルリチウム等が挙げられる。

## 9) 工程 11

製造法 1 記載の工程 8 ~ 11 と同様な方法によって、化合物 (203) から化合物 (204) を製造することができる。

## 10) 工程 12

30 製造法 10 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (204) から化合物 (

205)を製造することができる。

11) 工程13

製造法22記載の工程1と同様な方法によって、化合物(205)から化合物(206)を製造することができる。

5 12) 工程14

文献(例えばTetrahedron Letters 37, 2573 (1996)、Tetrahedron 52, 8989 (1996)、Synlett 1555 (2001) およびSynlett 1599 (2001)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(206)から化合物(112)を製造することができる。

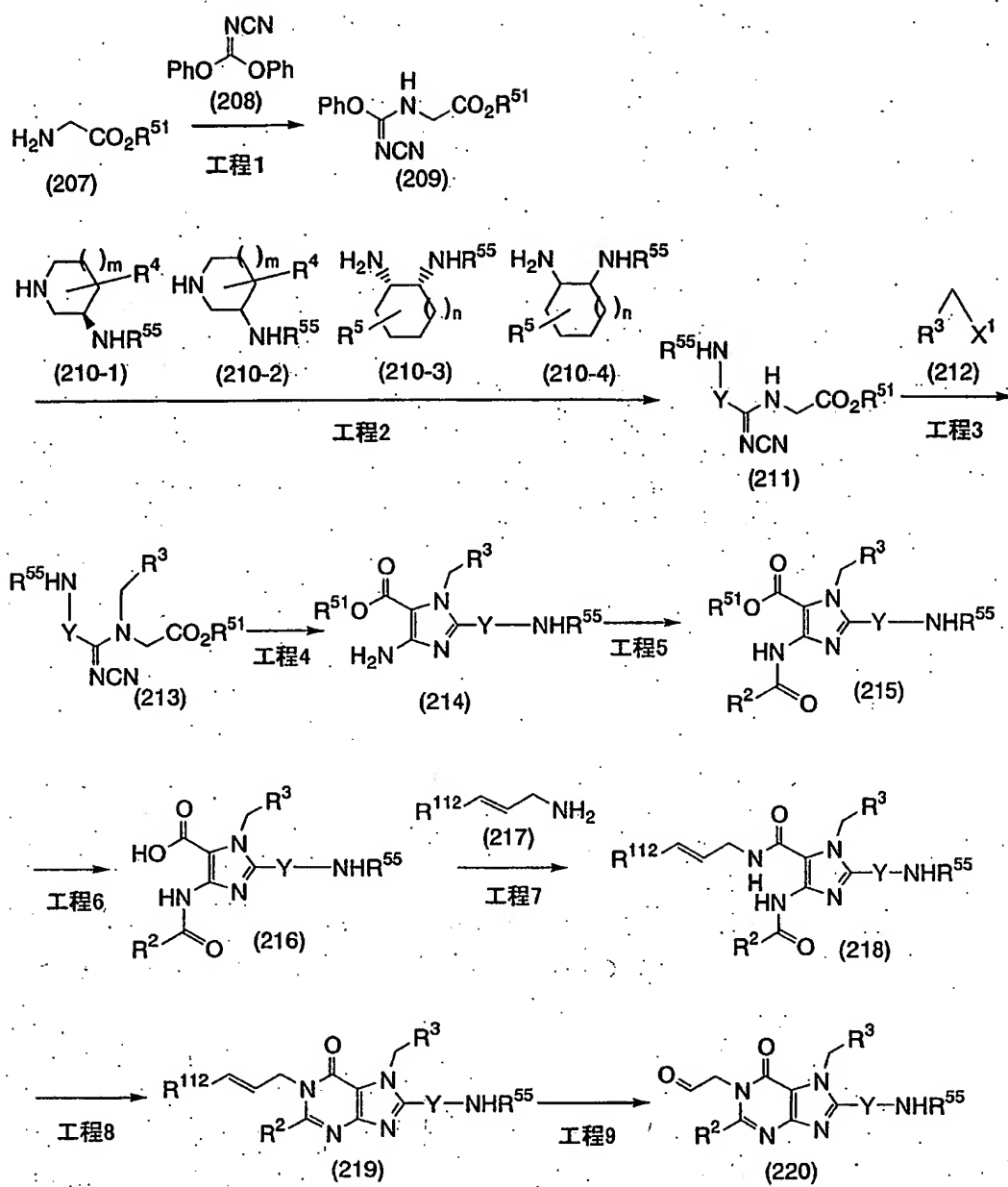
10 13) 工程15

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(112)から化合物(111)を製造することができる。

15 製造法32

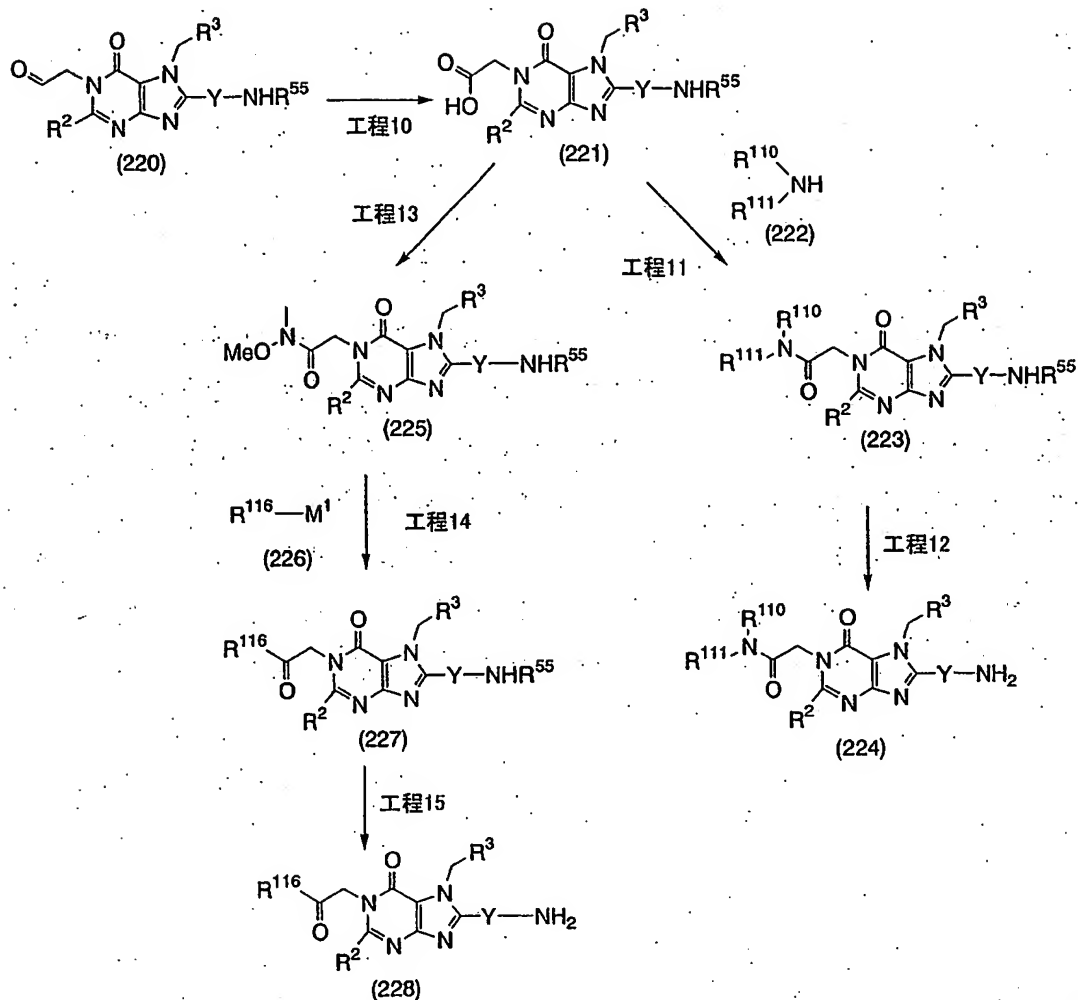
式(I)で表される化合物のうち、式(224)および式(228)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

176





177



[式中、m、n、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびYは項[1]記載と同義であり、M<sup>1</sup>は、製造法22記載と同義であり、R<sup>51</sup>はメチル、エチル、3-メチルー2-プロペニルまたは2-プロペニルを表し、R<sup>55</sup>はBocまたはCbzを表し、R<sup>112</sup>は製造法31記載と同義であり、R<sup>116</sup>C(O)は製造法23記載と同義であり、R<sup>110</sup>R<sup>111</sup>NC(O)は、製造法25記載と同義である。]

#### 1) 工程1

文献(例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 12, 653 (2002)、Chem. Pharm. Bull. 45, 2005 (1997)、Tetrahedron-Letters 39, 7983 (1998)、Tetrahedron 46, 7803 (1990)、Tetrahedron Letters 32, 691 (1991)、Tetrahedron 51, 5369 (1995)、J. Med. Chem. 38, 3236 (1995) およびJ. Heterocycl. Chem. 24, 275 (1987)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(207)から化合物(209)を製造することができる。

## 2) 工程 2

製造法 1 記載の工程 8 または工程 9 と同様な方法によって、化合物 (209) から化合物 (211) を製造することができる。

## 3) 工程 3

- 5 製造法 1 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物 (211) から化合物 (213) を製造することができる。

## 4) 工程 4

文献 (例えば WO 02/068420 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (213) から化合物 (214) を製造することができる。

## 10 5) 工程 5

- 文献 (例えば WO 99/03858、Tetrahedron Letters 38, 7963 (1997)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 543 (2002)、Heterocycles 57, 123 (2002)、Tetrahedron Letters 41, 9957 (2000) および Tetrahedron Letters 42, 2201 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (214) から化合物 (215) を製造することができる。

## 6) 工程 6

- $R^{51}$  が、メチル基、またはエチル基の場合、製造法 19 記載の工程 4、または文献 (例えば WO 99/64426 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (215) から化合物 (216) を製造することができる。 $R^{51}$  が、3-メチル-2-ブテニル基の場合、文献 (例えば Synlett 137 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (215) から化合物 (216) を製造することができる。 $R^{51}$  が、2-プロペニル基の場合、文献 (例えば Synlett 722 (2000)、Tetrahedron 57, 3435 (2001)、Tetrahedron 56, 5353 (2000)、J. Org. Chem. 67, 4975 (2002) および J. Org. Chem. 63, 9103 (1998) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (215) から化合物 (216) を製造することができる。

## 7) 工程 7

- 文献 (例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1483 (1996)、Tetrahedron Letters 37, 7031 (1996)、Tetrahedron Letters 37, 8081 (1996)、Tetrahedron Letters 41, 6171 (2000) および Synth. Commun. 23, 2265 (1993) 等) に記載された製造法

と同様な方法によって、化合物(216)から化合物(218)を製造することができる。

8) 工程8

文献(例えばWO 99/03858等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(218)から化合物(219)を製造することができる。

9) 工程9

製造法22記載の工程1と同様な方法によって、化合物(219)から化合物(220)を製造することができる。

10) 工程10

10 製造法31記載の工程14と同様な方法によって、化合物(220)から化合物(221)を製造することができる。

11) 工程11

製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(221)から化合物(223)を製造することができる。

15 12) 工程12

$R^{55}$ がBocの場合、製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(223)から化合物(224)を製造することができる。また、 $R^{55}$ がCbzの場合、文献(例えばJ. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000) およびTetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)等)に記載された製造法  
20 と同様な方法によって、化合物(223)から化合物(224)を製造することができる。化合物(224)がラセミ体である場合、製造法1記載の工程10と同様な方法によって、光学活性体を製造することもできる。

13) 工程13~14

製造法23記載の工程2~3と同様な方法によって、化合物(221)から化合物  
25 (227)を製造することができる。化合物(226)は、市販品を用いるか、実験化学講座(日本化学会編、丸善)25巻等に記載された方法によって製造することができる。

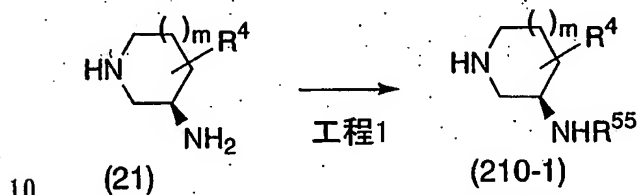
14) 工程15

$R^{56}$ がBocの場合、製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物  
30 (227)から化合物(228)を製造することができる。また、 $R^{55}$ がCbzの

場合、文献（例えばJ. Am. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)、Tetrahedron Lett. 41, 3029 (2000) およびTetrahedron Lett. 36, 8677 (1995)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（227）から化合物（228）を製造することができる。化合物（228）がラセミ体である場合、製造法1記載の工程10と同様な方法によって、光学活性体を製造することもできる。

### 製造法33

製造法32記載の化合物（210-1）は以下の方法によって、製造することができる。



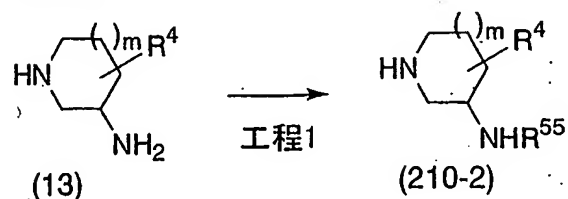
[式中、mおよびR<sup>4</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>55</sup>は製造法32記載と同義である。]

#### 1) 工程1

15 文献（例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（21）から化合物（210-1）を製造することができる。

### 製造法34

20 製造法32記載の化合物（210-2）は以下の方法によって、製造することができる。



[式中、mおよびR<sup>4</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>55</sup>は製造法32記載と同義である。]

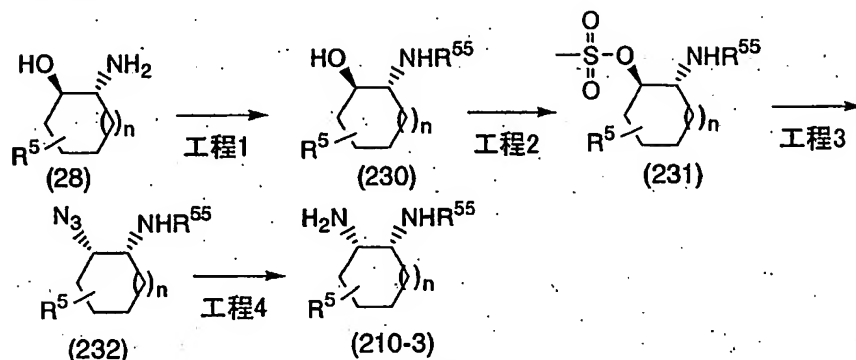
#### 1) 工程1

25 製造法33記載の工程1と同様な方法によって、化合物（13）から化合物（2

10-2)を製造することができる。

### 製造法35

製造法32記載の化合物(210-3)は以下の方法によって、製造することができる。  
5 できる。



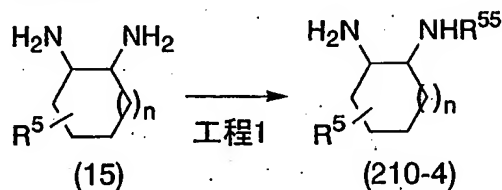
[式中、nおよびR<sup>5</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>55</sup>は製造法32記載と同義である。]

1) 工程1~4

10 製造法10記載の工程1~4と同様な方法によって、化合物(28)から化合物(210-3)を製造することができる。

### 製造法36

製造法32記載の化合物(210-4)は以下の方法によって、製造することができる。  
15 できる。



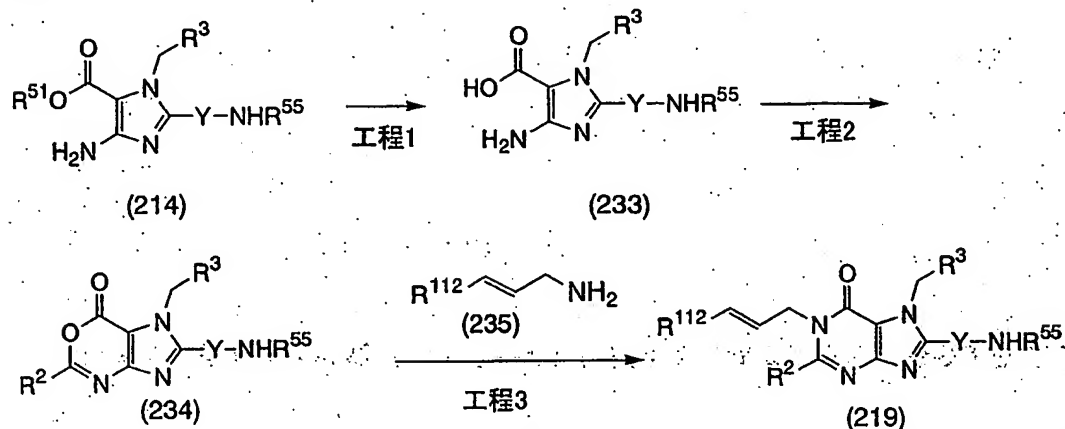
[式中、nおよびR<sup>5</sup>は項[1]記載と同義であり、R<sup>55</sup>は製造法32記載と同義である。]

1) 工程1

20 製造法33記載の工程1と同様な方法によって、化合物(15)から化合物(210-4)を製造することができる。

## 製造法 3 7

製造法 3 2 記載の化合物 (2 1 9) は以下の方法によって、製造することもできる。



- 5 [式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項 [1] 記載と同義であり、 $\text{R}^{51}$  および  $\text{R}^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $\text{R}^{112}$  は製造法 3 1 記載と同義である。]

## 1) 工程 1

製造法 1 9 記載の工程 4 と同様な方法によって、化合物 (2 1 4) から化合物 (2 3 3) を製造することができる。

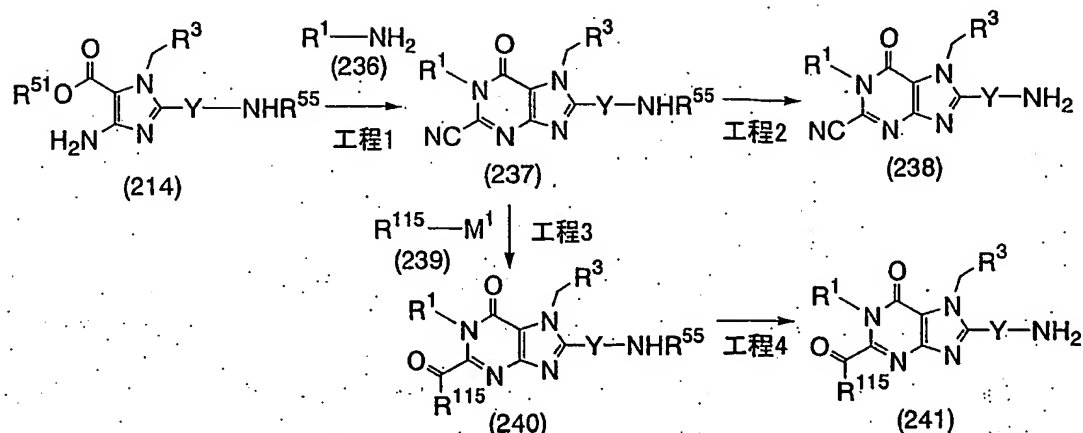
## 10 2) 工程 2 ~ 3

文献 (例えば J. Med. Chem. 15, 106 (1972) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2 3 3) から化合物 (2 1 9) を製造することができる。

## 製造法 3 8

- 15 式 (I) で表される化合物のうち、式 (2 3 8) および式 (2 4 1) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

183



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{115}C(O)$  は製造法22記載と同義であり、 $R^{51}$  および  $R^{55}$  は製造法32記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法22記載と同義である。]

#### 5 1) 工程1

文献(例えばJ. Heterocycl. Chem. 35, 659 (1998)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(214)および化合物(236)から化合物(237)を製造することができる。

#### 2) 工程2

10 製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(237)から化合物(238)を製造することができる。

#### 3) 工程3

文献(例えばJ. Org. Chem. 59, 4844 (1994)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(237)から化合物(240)を製造することができる。

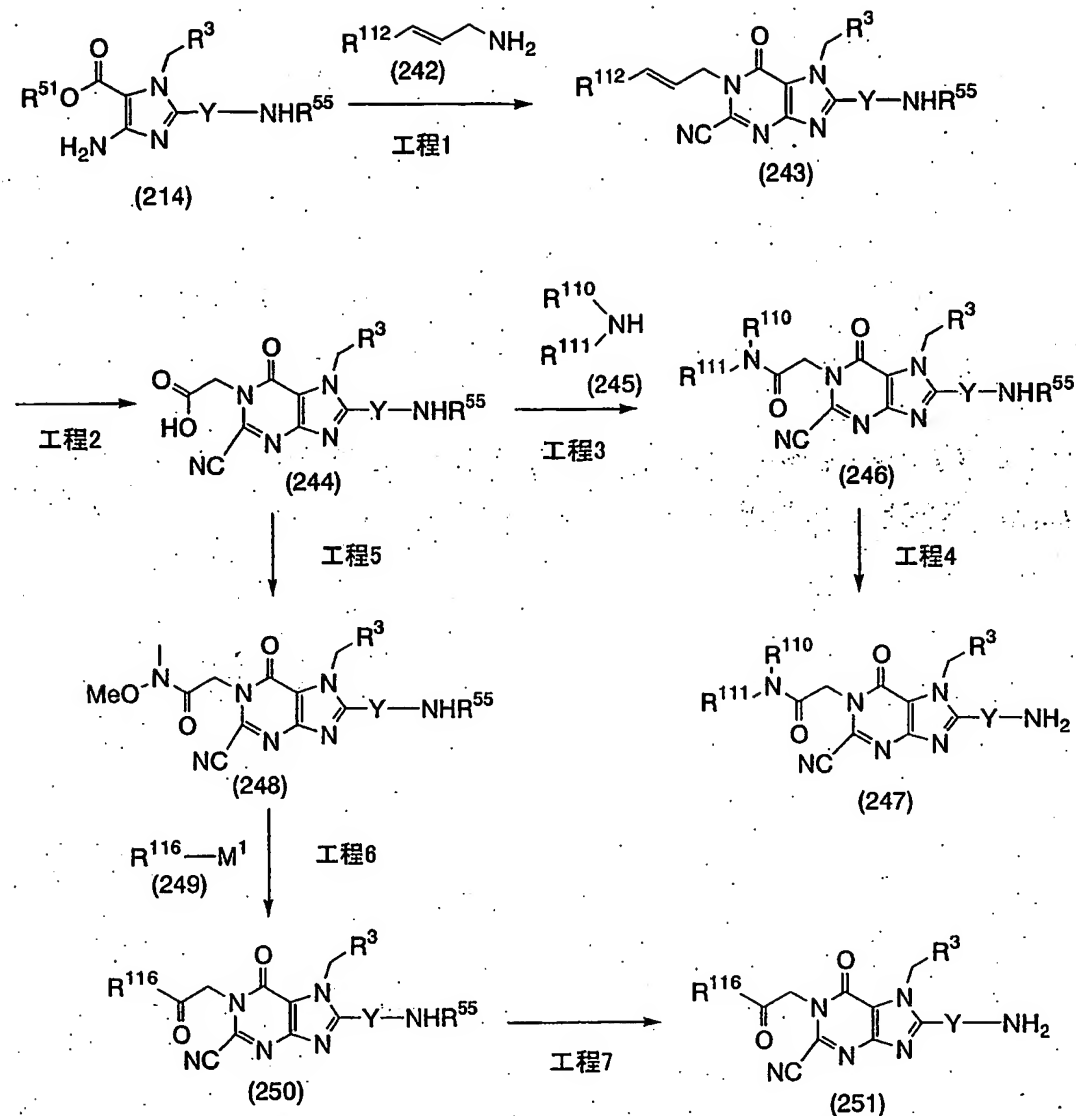
#### 15 4) 工程4

製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(240)から化合物(241)を製造することができる。

### 製造法39

20 式(I)で表される化合物のうち、式(247)および式(251)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

184



[式中、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法 2 2 記載と同義であり、 $R^{51}$  および  $R^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $R^{112}$  は製造法 3 1 記載と同義であり、 $R^{116} C(O)$  は製造法 2 3 記載と同義であり、 $R^{110}$   $R^{111} NC(O)$  は、製造法 2 5 記載と同義である。]

#### 1) 工程 1

製造法 3 8 記載の工程 1 と同様な方法によって、化合物 (214) および化合物 (242) から化合物 (243) を製造することができる。

#### 2) 工程 2

10 製造法 2 2 記載の工程 1 および製造法 3 1 の工程 1 4 と同様な方法によって、化合物 (243) から化合物 (244) を製造することができる。



## 3) 工程 3

製造法 19 記載の工程 5 と同様な方法によって、化合物 (244) から化合物 (246) を製造することができる。

## 4) 工程 4

- 5 製造法 32 記載の工程 12 と同様な方法によって、化合物 (246) から化合物 (247) を製造することができる。

## 5) 工程 5 ~ 6

製造法 23 記載の工程 2 ~ 3 と同様な方法によって、化合物 (244) から化合物 (250) を製造することができる。

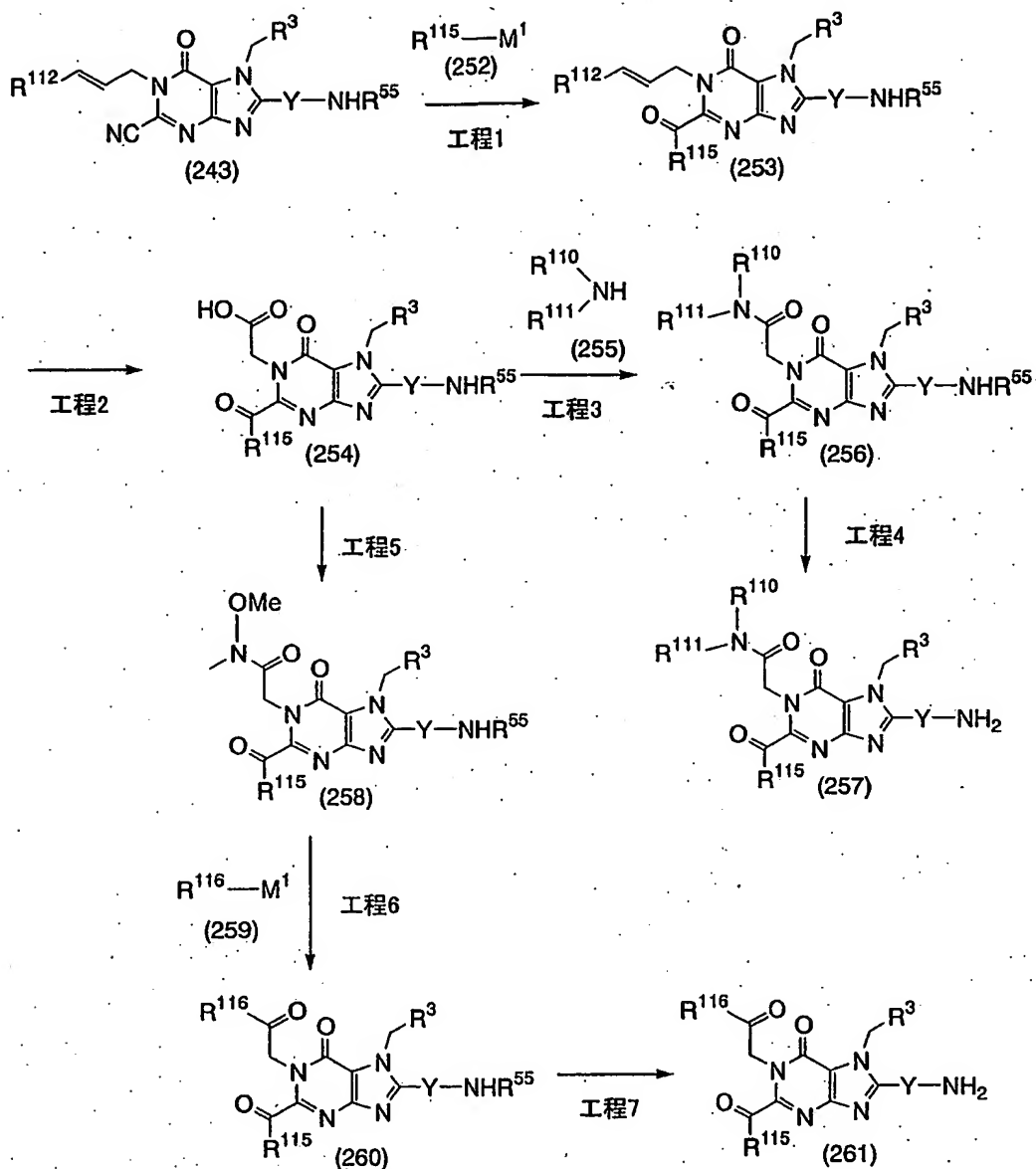
## 10 6) 工程 7

製造法 32 記載の工程 12 と同様な方法によって、化合物 (250) から化合物 (251) を製造することができる。

## 製造法 40

- 15 式 (I) で表される化合物のうち、式 (257) および式 (261) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

186



[式中、 $R^3$  および  $Y$  は項 [1] 記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法 2 2 記載と同義であり、 $R^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $R^{112}$  は製造法 3 1 記載と同義であり、 $R^{116}C(O)$  は製造法 2 3 記載と同義であり、 $R^{115}C(O)$  は製造法 2 2 記載と同義であり、 $R^{110}R^{111}NC(O)$  は、製造法 2 5 記載と同義である。]

#### 1) 工程 1

製造法 3 8 記載の工程 3 と同様な方法によって、化合物 (243) から化合物 (253) を製造することができる。

#### 10 2) 工程 2

製造法22記載の工程1および製造法31の工程14と同様な方法によって、化合物(253)から化合物(254)を製造することができる。

3) 工程3

5 製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(254)から化合物(256)を製造することができる。

4) 工程4

製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(256)から化合物(257)を製造することができる。

5) 工程5～6

10 製造法23記載の工程2～3と同様な方法によって、化合物(254)から化合物(260)を製造することができる。

6) 工程7

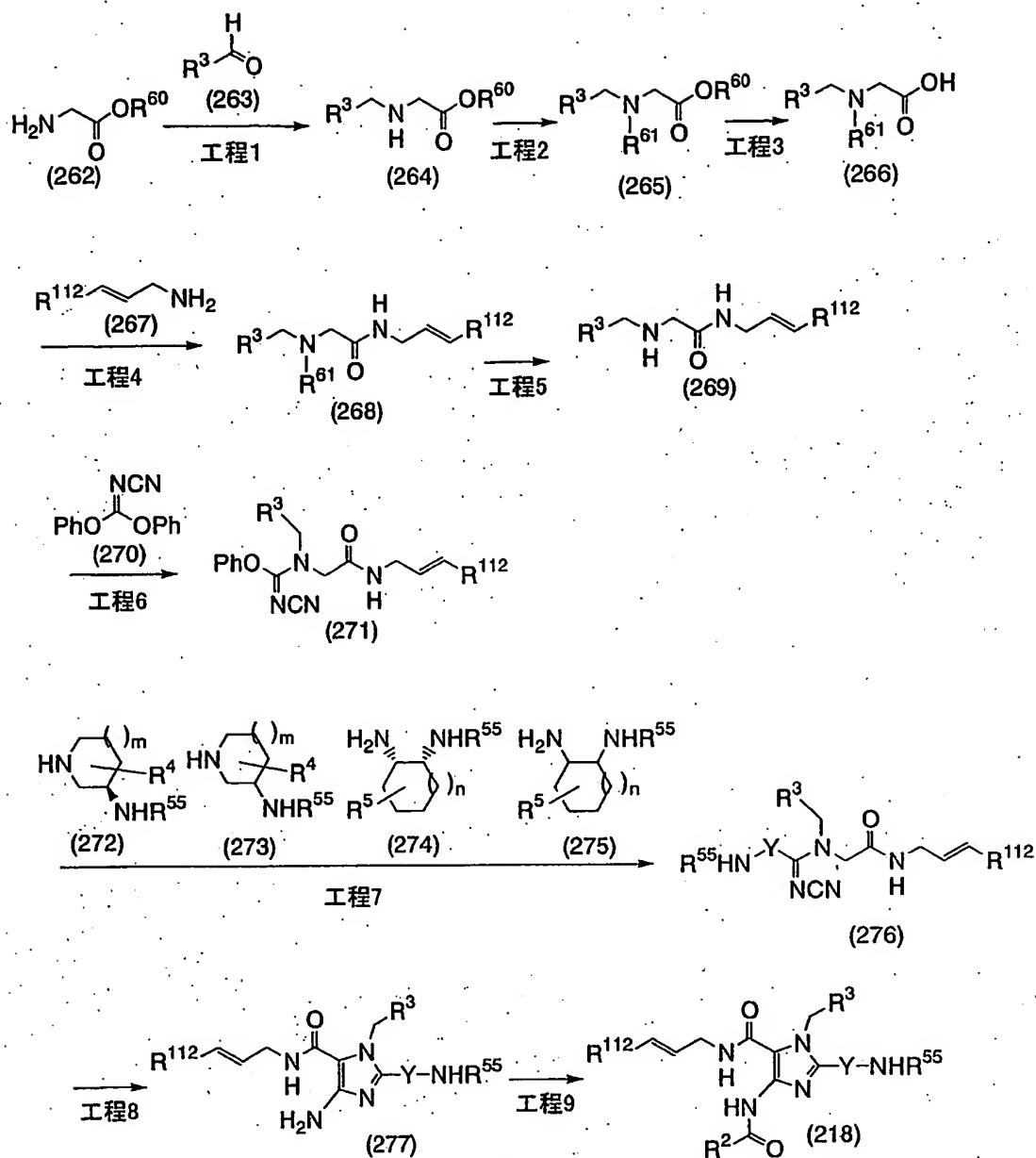
製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(260)から化合物(261)を製造することができる。

15

製造法41

製造法32記載の化合物(218)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

188



[式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{112}$  は製造法 3 1 記載と同義であり、 $R^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $R^{60}$  は、メチルまたはエチルを表し、 $R^{61}$  は、Boc を表す。]

#### 5. 1) 工程 1

文献 (例えば WO 00/18790 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (262) から化合物 (264) を製造することができる。

#### 2) 工程 2

製造法 9 記載の工程 3 と同様な方法によって、化合物 (264) から化合物 (2

65)を製造することができる。

3) 工程3

製造法19記載の工程4と同様な方法によって、化合物(265)から化合物(266)を製造することができる。

5 4) 工程4

製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(266)から化合物(268)を製造することができる。

5) 工程5

10 製造法2記載の工程2と同様な方法によって、化合物(268)から化合物(269)を製造することができる。

6) 工程6

製造法32記載の工程1と同様な方法によって、化合物(269)から化合物(271)を製造することができる。

7) 工程7

15 製造法1記載の工程8~9と同様な方法によって、化合物(271)から化合物(276)を製造することができる。

8) 工程8

製造法32記載の工程4と同様な方法によって、化合物(276)から化合物(277)を製造することができる。

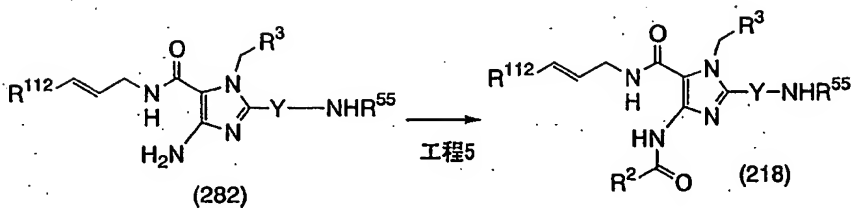
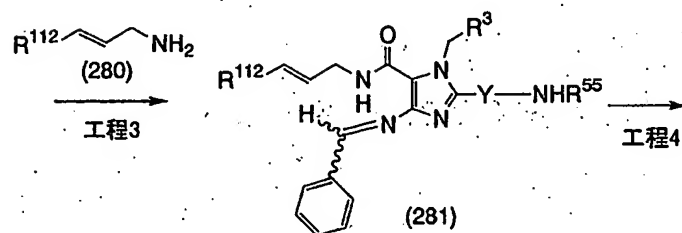
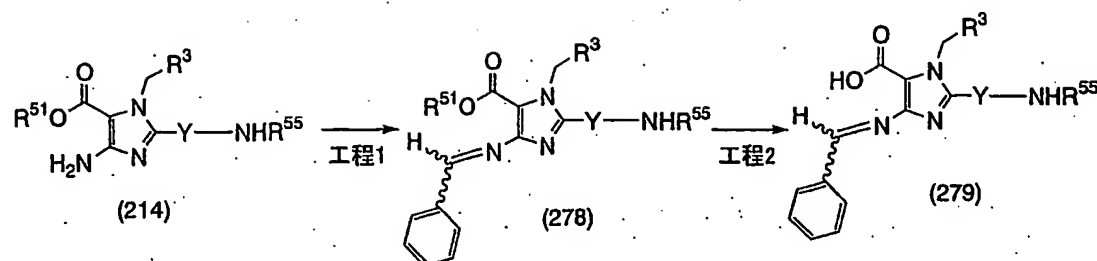
20 9) 工程9

製造法32記載の工程5と同様な方法によって、化合物(277)から化合物(218)を製造することができる。

製造法42

25 製造法32記載の化合物(218)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。

190



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{51}$  および  $R^{55}$  は製造法32記載と同義であり、 $R^{112}$  は製造法31記載と同義である。]

# 5 1) 工程1

製造法21記載の工程1と同様な方法によって、化合物(214)から化合物(278)を製造することができる。

# 2) 工程2

製造法32記載の工程6と同様な方法によって、化合物(278)から化合物(279)を製造することができる。

# 3) 工程3

製造法32記載の工程7と同様な方法によって、化合物(279)から化合物(281)を製造することができる。

# 4) 工程4

製造法21記載の工程3と同様な方法によって、化合物(281)から化合物(282)を製造することができる。化合物(281)の $R^{55}$ がBocの場合、本

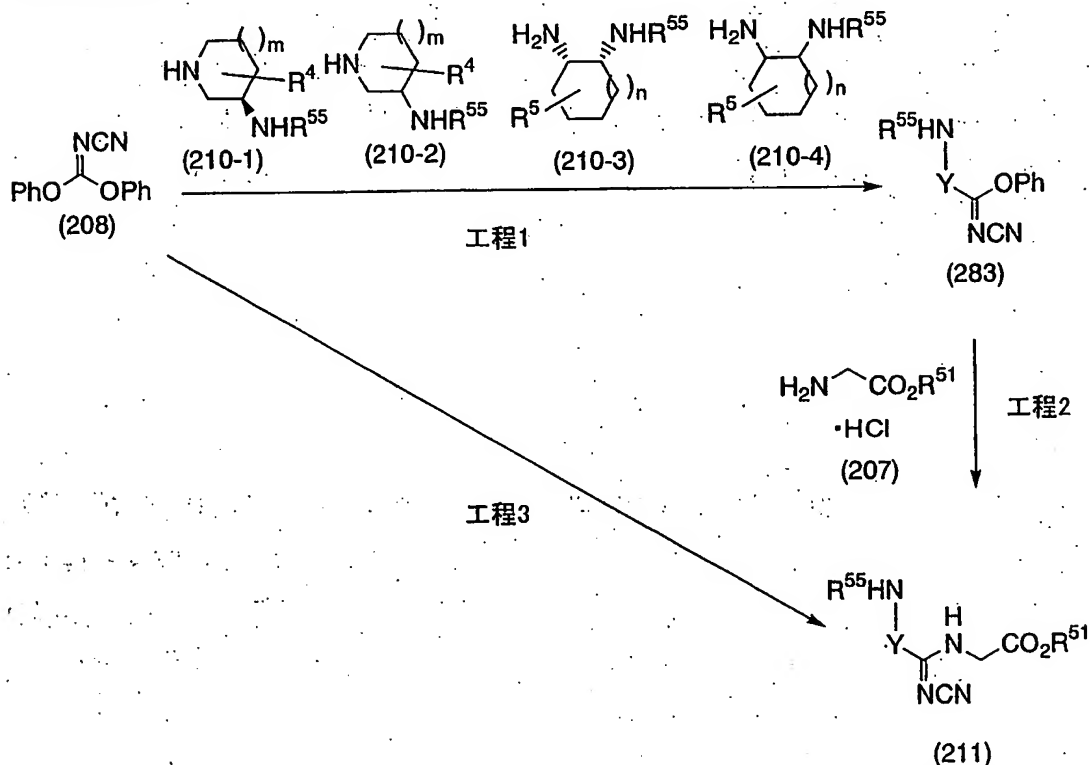
工程において、化合物(282)の $R^{55}$ が水素原子である化合物が生成する場合もあるが、製造法10記載の工程1と同様な方法によって、化合物(282)の $R^{55}$ を水素原子からBocにすることができる。

#### 5) 工程5

- 5 製造法32記載の工程5と同様な方法によって、化合物(282)から化合物(218)を製造することができる。

#### 製造法43

- 10 製造法32記載の化合物(211)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



[式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および $Y$ は項[1]記載と同義であり、 $R^{51}$  および $R^{55}$  は、製造法32記載と同義である。]

#### 1) 工程1

- 15 製造法32記載の工程2と同様な方法によって、化合物(208)から化合物(283)を製造することができる。

#### 2) 工程2

製造法32記載の工程1と同様な方法によって、化合物(283)から化合物(211)を製造することができる。

### 3) 工程3

化合物(211)は、化合物(208)から下記に示す(1)～(2)の反応を行うことによって製造することもできる。

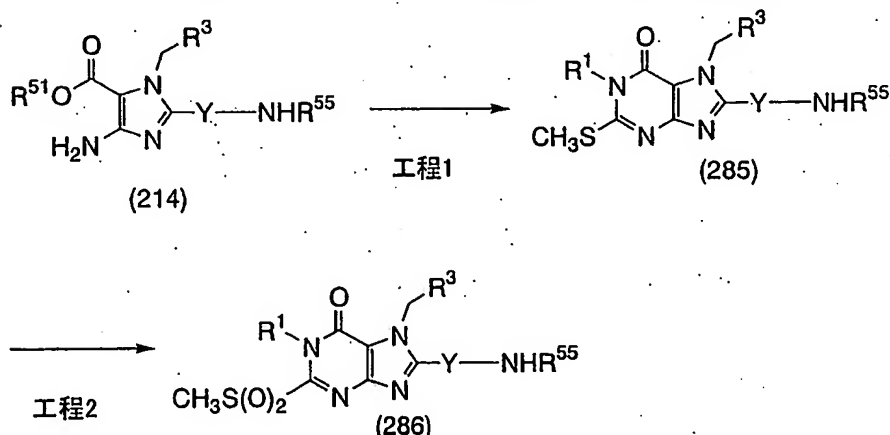
(1) 化合物(208)を、不活性溶媒中、化合物(210-1)、化合物(210-2)、化合物(210-3)または化合物(210-4)を反応させる。不活性溶媒としては、メタノール、エタノールまたは2-プロパノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。

(2) 製造法43における工程3の(1)における反応混合物に対し、塩基および化合物(207)を加え、反応させる。塩基としては、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、4-(ジメチルアミノ)ピリジンまたはピコリン等の有機塩基類等が挙げられる。好適には、トリエチルアミン等が挙げられる。化合物(207)の使用量としては、化合物(208)に対して通常3～10当量の範囲から選択される。塩基の使用量としては、化合物(208)に対して通常5～15当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。

20

### 製造法44

化合物(286)は、例えば、下記製造法に従って製造することもできる。



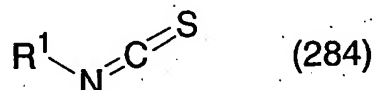


[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{51}$  および  $R^{55}$  は製造法32記載と同義である。]

1) 工程1

化合物(285)は、化合物(214)から下記に示す(1)～(3)の反応を行うことによって製造することができる。

化合物(214)を、塩基の存在下、ピリジン中、式



[式中、 $R^1$  は項[1]記載と同義である。]で表される化合物(284)と反応させる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。化合物(284)の使用量としては、通常1～3当量の範囲から選択される。

(2) 製造法44における工程1の(1)における反応混合物に対し、塩基を加え、反応させる。塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択される。

(3) 製造法44における工程1の(2)における反応混合物に対し、ヨウ化メチルを加え、反応させる。ヨウ化メチルの使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

2) 工程2

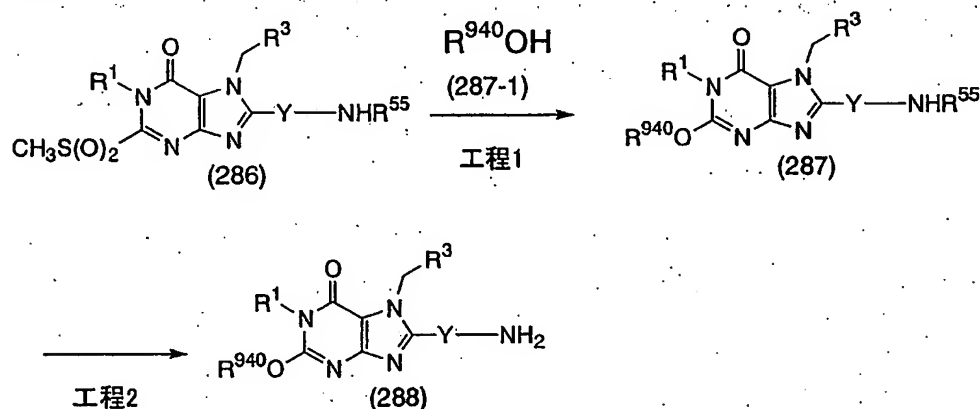
工程2として、下記の製造法(A)および製造法(B)を用いることができる。

製造法(A)：化合物(286)は、化合物(285)を、不活性溶媒中、タングステン酸ナトリウムおよび過酸化水素水の混合物と反応させることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)、または有機酸(酢酸またはプロピオン酸等)等が挙げられ、通常アルコール系溶媒と有機酸の混合溶媒が用いられる。タングステン酸ナトリウムの使用量としては、化合物(285)に対して通常1～5当量の範囲から選択される。過酸化水素水(通常は30%水溶液)の使用量としては、化合物(285)に対して通常10～100当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択することができる。

製造法(B): 化合物(286)は、化合物(285)を、不活性溶媒中、オキソン(登録商標、アルドリッチ)と反応させることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒(エタノール、メタノールまたは2-プロパノール等)等が挙げられる。オキソン(登録商標、アルドリッチ)の使用量としては、化合物(285)に対して通常1~20当量の範囲から選択される。反応温度としては、約-10℃~約40℃の範囲から選択することができる。

#### 製造法45

式(I)で表される化合物のうち、式(288)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $Y$  は項[1]記載と同義であり、 $R^{55}$  は製造法32記載と同義であり、 $R^{940}\text{O}$  は、項[1]記載の $R^2$ における「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、および式(T1)~(T6)で表される基を表す。]

##### 1) 工程1

化合物(287)は、不活性溶媒中、化合物(286)および塩基と反応させた化合物(287-1)を反応させることによって製造することができる。塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドまたは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適には水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(287-1)に対し通常1~5当量の範囲から選

## 195

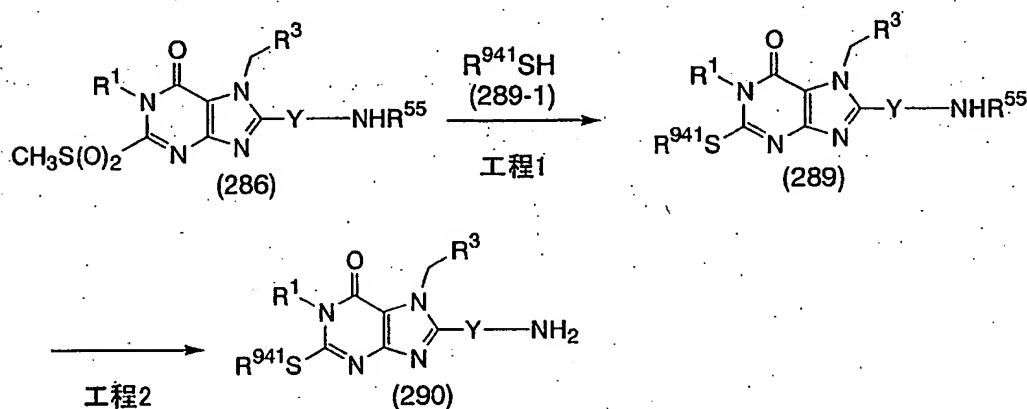
扱われる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

## 2) 工程2

- 5 製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(287)から化合物(288)を製造することができる。

## 製造法46

- 10 式(I)で表される化合物のうち、式(290)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$  は製造法32記載と同義であり、 $\text{R}^{941}\text{S}$  は、項[1]記載の  $\text{R}^2$  における「置換されてもよいアルキルチオ基」および「置換されてもよいアリールチオ基」を表す。]

## 15 1) 工程1

製造法45記載の工程1と同様な方法によって、化合物(286)から化合物(289)を製造することができる。

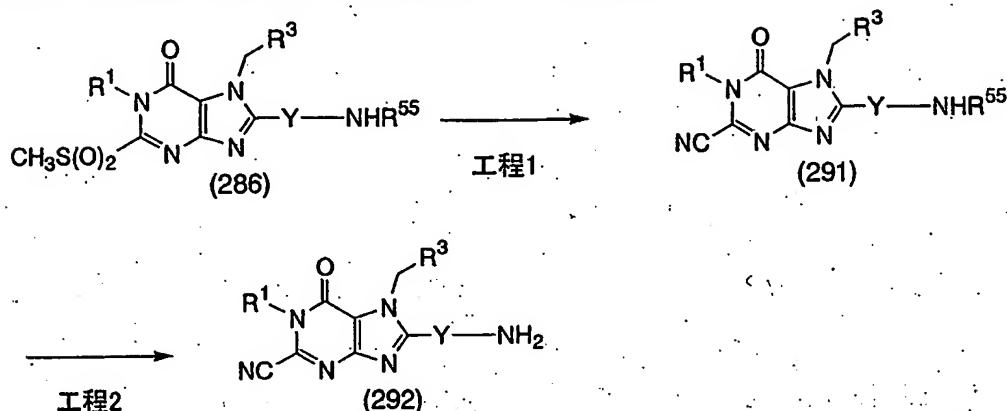
## 2) 工程2

- 20 製造法32記載の工程12と同様な方法によって、化合物(289)から化合物(290)を製造することができる。

## 製造法47

式(I)で表される化合物のうち、式(292)で表される化合物、またはその

塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義である。]

#### 5 1) 工程 1

化合物 (291) は、不活性溶媒中、化合物 (286) とシアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムを反応させることによって製造することができる。シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウムの使用量としては、化合物 (286) に対し通常 0.8 ~ 5 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等  
 10 が挙げられる。反応温度としては、約  $-10^\circ\text{C}$  ~ 約  $50^\circ\text{C}$  の範囲から選択することができる。

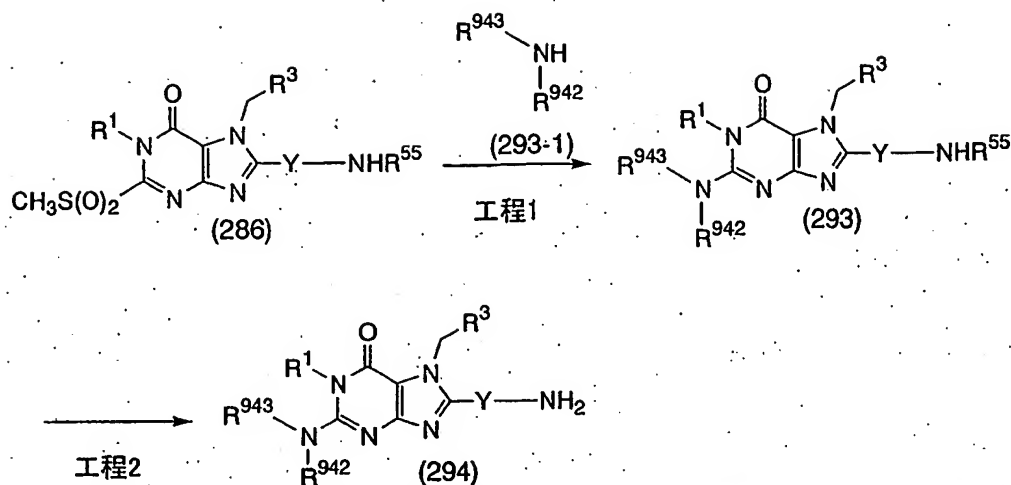
#### 2) 工程 2

製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物 (289) から化合物  
 15 (290) を製造することができる。

### 製造法 4 8

式 (I) で表される化合物のうち、式 (294) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

197



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項〔1〕記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$  は製造法 32 記載と同義であり、 $\text{R}^{942}$   $\text{R}^{943}$  N は、項〔1〕記載の  $\text{R}^2$  における「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」および「置換されてもよいアミノ基」を表す。〕

#### 5 1) 工程 1

化合物 (293) は、不活性溶媒中の存在下または非存在下、化合物 (286) と化合物 (293-1) を反応させることによって製造することができる。化合物 (293-1) の使用量としては、化合物 (286) に対し通常 10~100 当量の範囲から選択される。化合物 (293-1) が液体の場合、溶媒として用いることができる。不活性溶媒としては、アルコール系溶媒 (エタノール、メタノールまたは 2-プロパノール等) 等が挙げられる。反応温度としては、約 50℃~約 150℃ の範囲から選択することができる。

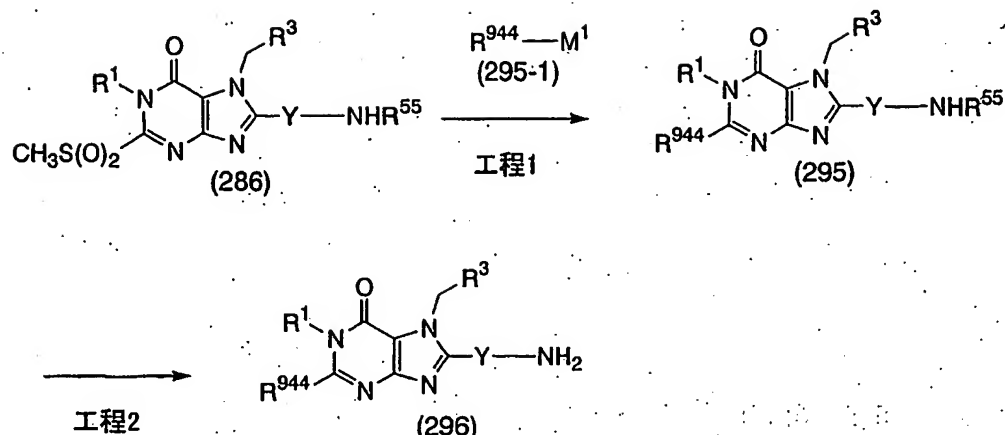
#### 10 2) 工程 2

製造法 32 記載の工程 12 と同様な方法によって、化合物 (293) から化合物 (294) を製造することができる。

### 製造法 49

式 (I) で表される化合物のうち、式 (296) で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

198



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項[1]記載と同義であり、 $\text{M}^1$  は、製造法2記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$  は製造法3記載と同義であり、 $\text{R}^{942}$  は、項[1]記載の $\text{R}^2$ における「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル置換基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル」および「置換されてもよいアラールキル基」を表す。]

#### 1) 工程1

化合物(295)は、不活性溶媒中、化合物(286)と化合物(295-1)を反応させることによって製造することができる。化合物(295-1)の使用量としては、化合物(286)に対し通常3～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 $-10^\circ\text{C}$ ～約 $50^\circ\text{C}$ の範囲から選択することができる。

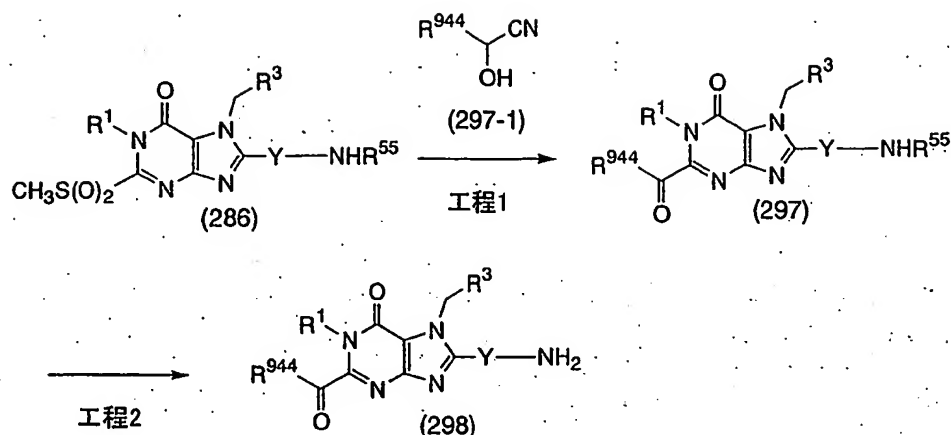
#### 15 2) 工程2

製造法3記載の工程12と同様な方法によって、化合物(295)から化合物(296)を製造することができる。

#### 製造法50

20 式(I)で表される化合物のうち、式(298)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

199



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $\text{R}^{944}\text{C}(\text{O})$  は、項[1]記載の  $\text{R}^2$  における「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」を表す。]

#### 1) 工程 1

化合物 (297) は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物 (286) と化合物 (297-1) を反応させることによって製造することができる。化合物 (297-1) の使用量としては、化合物 (286) に対し通常 3~10 当量の範囲から選択される。塩基としては、水素化ナトリウム等が挙げられる。不活性溶媒としては、  
 10 テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 50℃~約 150℃の範囲から選択することができる。

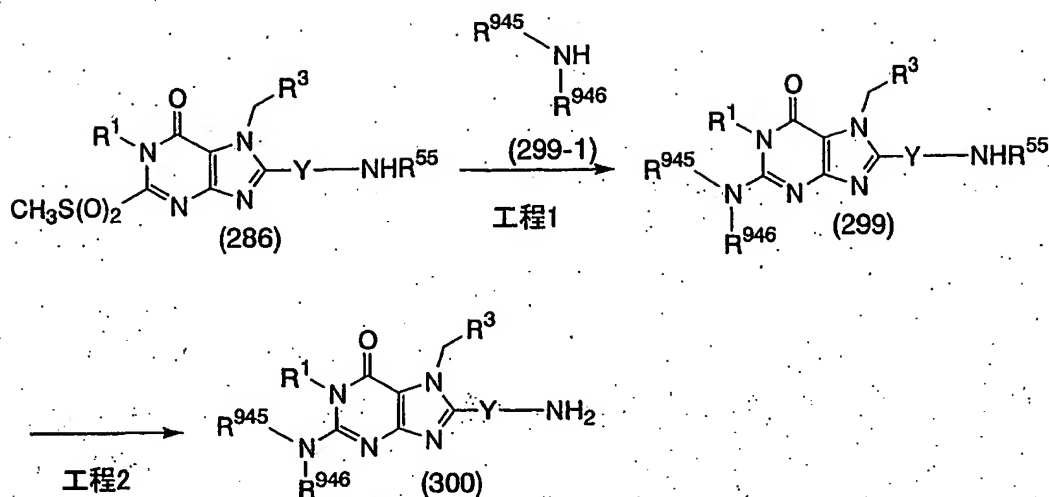
#### 2) 工程 2

15 製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物 (297) から化合物 (298) を製造することができる。

#### 製造法 5 1

式 (I) で表される化合物のうち、式 (300) で表される化合物、またはその  
 20 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

200



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{Y}$  は項[1]記載と同義であり、 $\text{R}^{55}$  は製造法 3 2 記載と同義であり、 $\text{R}^{945}\text{R}^{946}\text{N}$  は、項[1]記載の  $\text{R}^2$  における「置換されてもよいヘテロアリール基（ピロール、イミダゾール、ピラゾール等）」および「置換されてもよいアミノ基」を表す。]

#### 1) 工程 1

化合物 (299) は、不活性溶媒中、化合物 (286) および塩基と反応させた化合物 (299-1) を反応させることによって製造することができる。塩基としては、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドまたは水素化ナトリウム等が挙げられ、好適には水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (299-1) に対し通常 1～3 当量の範囲から選択される。化合物 (299-1) の使用量としては、化合物 (286) に対し通常 2～10 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約  $-10^\circ\text{C}$ ～約  $50^\circ\text{C}$  の範囲から選択することができる。

#### 2) 工程 2

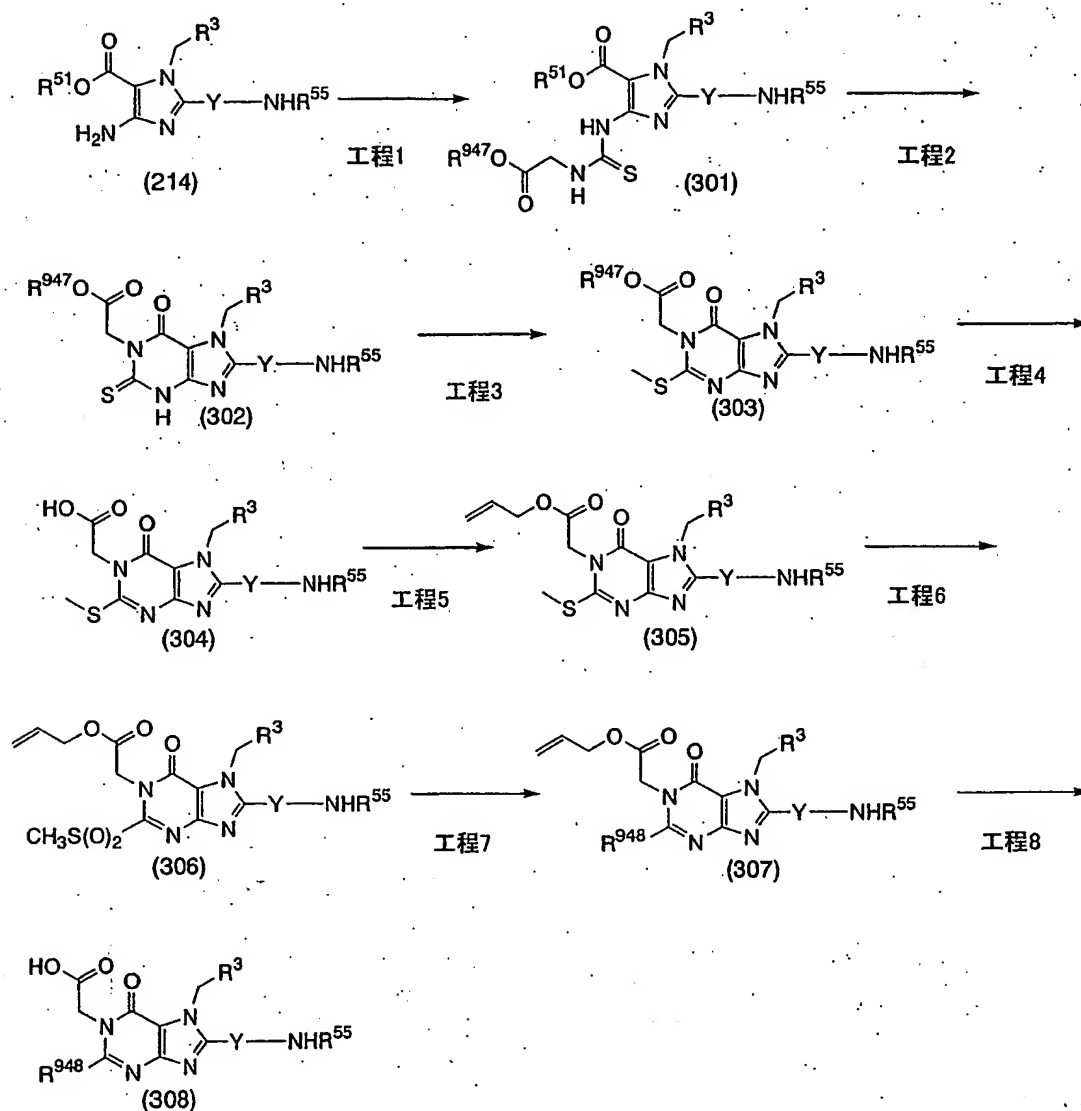
製造法 3 2 記載の工程 1 2 と同様な方法によって、化合物 (299) から化合物 (300) を製造することができる。

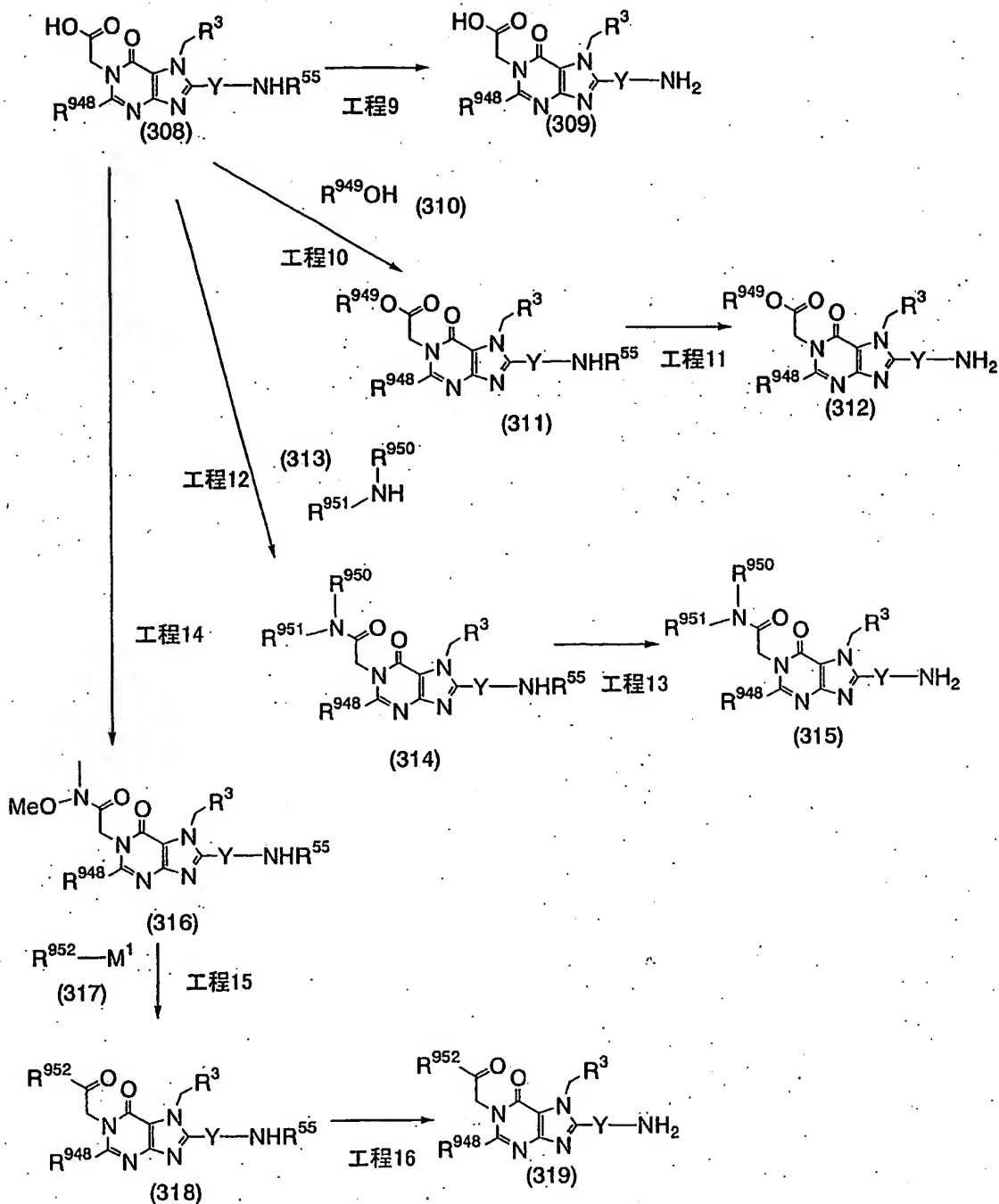
#### 製造法 5 2



201

式(I)で表される化合物のうち、式(309)、式(312)、式(315)および式(319)で表される化合物、またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。





5 [式中、 $R^3$  および $Y$ は項[1]記載と同義であり、 $M^1$  は、製造法22記載と同義であり、 $R^{5.1}$  および $R^{5.5}$  は製造法32記載と同義であり、 $R^{9.4.7}$  はメチル、エチル、プロピルおよび2-プロピルを表し、 $R^{9.4.9}OC(O)$  は、項[1]記載の $R^1$  および $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」を表し、 $R^{9.5.0}R^{9.5.1}NC$

## 203

- (O) は、項[1]記載の  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいカルバモイル基」を表し、 $R^{9\ 5\ 2}$  C(O) は、項[1]記載の  $R^1$  および  $R^2$  における「置換されてもよいアルキル基」の置換基として例示された「置換されてもよいアロイル基」を表し、 $R^{9\ 4\ 8}$  は、
- 5、シアノ基、項[1]記載の  $R^2$  における「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルケニル置換基」
- 10、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル」および「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいアミノ基」、「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」、置換されてもよいヘテロアリール基（ピロール、イミダゾール、ピラゾール等）]、「置換されてもよいアロイル基」および「置換されてもよい含窒素ヘテロアリールカルボニル基」を表す。]
- 15

## 工程 1 ~ 3

文献（例えば J. Heterocyclic Chem. 36, 1119 (1999) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（214）から化合物（303）を製造することができる。

## 20 工程 4

製造法 32 記載の工程 6 と同様な方法によって、化合物（303）から化合物（304）を製造することができる。

## 工程 5

- 文献（例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（304）から化合物（305）を製造することができる。
- 25

## 4) 工程 6

製造法 44 記載の工程 2 と同様な方法によって、化合物（305）から化合物（306）を製造することができる。

## 30 工程 7

## 204

製造法45記載の工程1、製造法46記載の工程1、製造法47記載の工程1、製造法48記載の工程1、製造法49記載の工程1、製造法50記載の工程1および製造法51記載の工程1と同様な方法によって、化合物(306)から化合物(307)を製造することができる。

## 5 工程8

製造法32記載の工程6と同様な方法によって、化合物(307)から化合物(308)を製造することができる。

## 7) 工程9

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物(308)から化合物(309)を製造することができる。

## 8) 工程10

文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(308)から化合物(311)を製造することができる。

## 15 9) 工程11

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物(311)から化合物(312)を製造することができる。

## 10) 工程12

製造法19記載の工程5と同様な方法によって、化合物(308)から化合物(314)を製造することができる。

## 11) 工程13

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物(314)から化合物(315)を製造することができる。

## 12) 工程14~15

製造法23記載の工程2~3と同様な方法によって、化合物(308)から化合物(318)を製造することができる。

## 13) 工程16

製造法32記載の工程15と同様な方法によって、化合物(318)から化合物(319)を製造することができる。

以上の各製造工程において、原料化合物はその塩を使うことも出来る。また、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボキシル基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。

5 水酸基、アミノ基またはカルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

10

例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基またはテトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸または酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノールまたは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムまたは含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

15

20

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステルまたは酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフランまたは含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸または硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノールま

25

30

たは含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

- 式 (I) で表される化合物は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって
- 5 、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性体として得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれぞれの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の
- 10 方法によって分割することができる。

- 式 (I) で表される化合物およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸
- 15 塩、リン酸または硝酸等の無機酸、または酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはアスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

- 20 本発明化合物は、そのDPP-IVに対する阻害作用によって様々な疾病の治療への適用が考えられる。本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、
- 25 、および骨粗鬆症の治療に有用である。

- 本発明化合物は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例え
- 30 ば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤または懸濁剤などが挙げられ、

非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤または貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

- 5 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明化合物を、0.1 ~1000 mg/日、好ましくは1~300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日~数週に1回投与することもできる。

また、本発明化合物は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

10

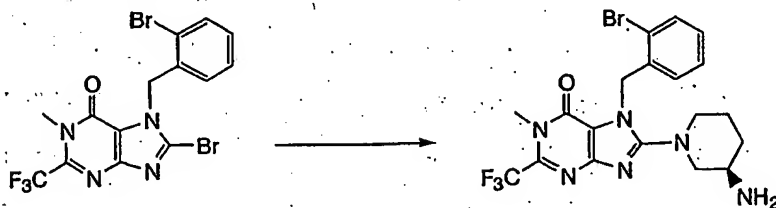
### 実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない

15

### 実施例1

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



20

2-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (36 mg)、トリエチルアミン (22  $\mu$ L)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (158 mg) のエタノール (6 mL) 溶液を100℃で封管中12時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、減圧濃縮し、  
25 残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1)で精製して生成物(42 mg)を得た。次に本生成物の1,4-ジオキサン溶液(2 mL)に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液(20 mL)を加え、25℃で2.5時間攪拌した。

## 208

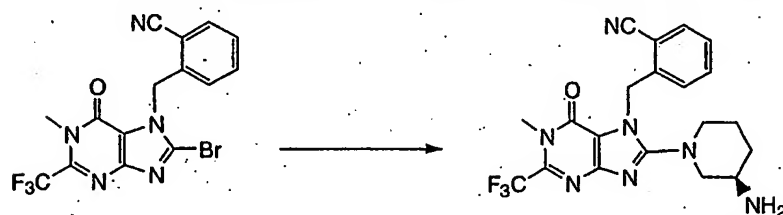
溶媒を減圧濃縮して除去し、飽和重曹水(50 mL)を注ぎ、クロロホルム(30 mL ×2)、続いて酢酸エチル(30 mL)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 10/1)で精製することによって、表題の目的物(25 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 1H).

MS (ESI+) 485(M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 2

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-シアノベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



参考例 3 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物(21 mg)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.45-7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 1H).

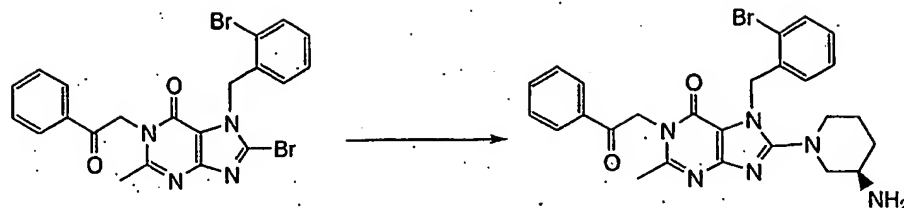
MS (ESI+) 432(M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 3

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-ブロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



209



参考例2の化合物を出発原料として、実施例1と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (55 mg) を白色固体として得た。

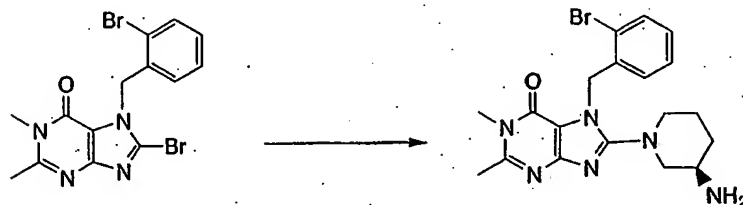
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.01 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.66–7.48 (m, 4H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.49–3.44 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.68–1.63 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 535 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

10

#### 実施例4

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-プロモベンジル)-1,2-ジメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1,2-ジメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (88 mg)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (215 mg) のエタノール (8 mL) 溶液を100℃で封管中25時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノール=200/1~50/1) で精製して生成物 (120 mg) を得た。次に本生成物の1,4-ジオキサン溶液 (2 mL) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加えて、25℃で3時間攪拌した。反応溶媒を減圧濃縮して除去し、飽和重曹水 (50 mL) を注ぎ、クロロホルム (50 mL × 2)、さらに酢酸エチル (50 mL) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して表題の目的物 (94 mg) を白色固体として得た。

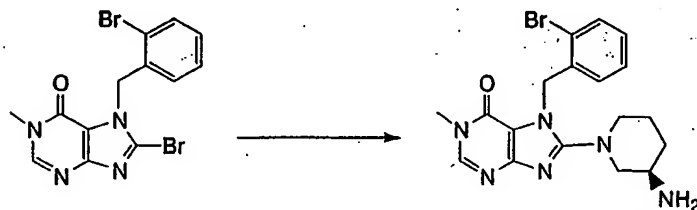
210

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.61–7.58 (m, 1H), 7.24–7.12 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.46–3.43 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 2H), 1.30–1.22 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 431 ( $\text{M}^+ + 1$ , 88%).

### 実施例 5

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-ブロモベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



10

参考例 8 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (86mg) を白色固体として得た。

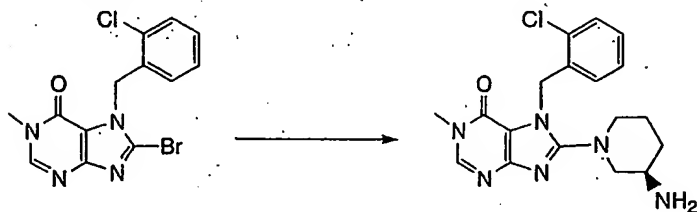
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.00 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.76 (dd,  $J = 1.3, 7.6$  Hz, 1H), 5.54 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.50 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.74–2.68 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.74–1.53 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 1H).

15

MS (ESI+) 417 ( $\text{M}^+ + 1$ , 82%).

### 20 実施例 6

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



参考例 7 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表

211

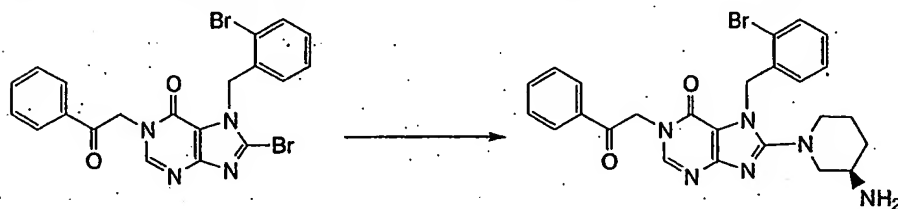
題の目的物 (87 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.02 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 1.4, 7.8$  Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.79 (dd,  $J = 1.3, 7.5$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.85-1.57 (m, 2H) 1.37-1.26 (m, 1H).

MS (ESI+) 373 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 実施例 7

10 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-ブロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



参考例 9 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (90 mg) を白色固体として得た。

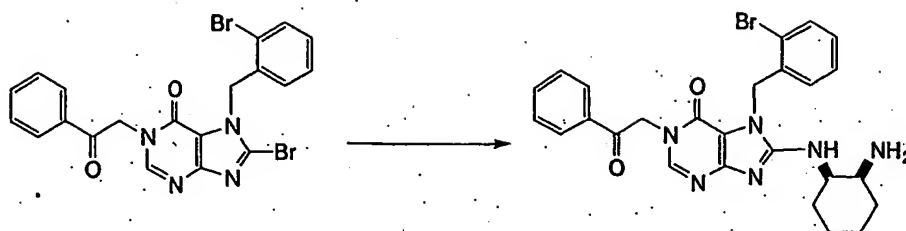
15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.00-7.98 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.52 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 5.48 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H) 1.92-1.89 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 1H).

20 MS (ESI+) 521 ( $M^+ + 1$ , 88%).

### 実施例 8

8-[(cis-2-アミノシクロヘキシル)アミノ]-7-(2-ブロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

212



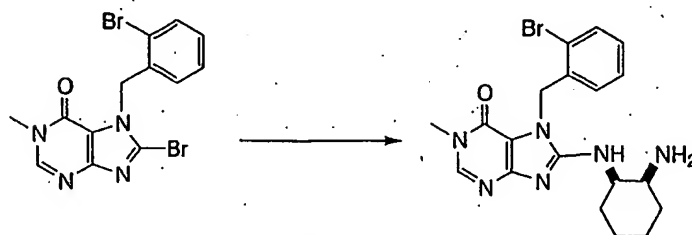
8-ブromo-7-(2-ブromoベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (75 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (50  $\mu$ L)、およびcis-1,2-ジアミノシクロヘキサン (86  $\mu$ L) のエタノール (2 mL) 溶液を100℃で封管中12時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後溶媒を減圧濃縮し、クロロホルムを加えて有機層を水で洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=5/1)で精製し、表題の目的物 (6 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.98-7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.83 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60-4.53 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 1.98-1.24 (m, 7H).  
MS (ESI+) 535 ( $\text{M}^+ + 1$ , 80%).

15

## 実施例 9

8-[[cis-2-アミノシクロヘキシル]アミノ]-7-(2-ブromoベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



20

8-ブromo-7-(2-ブromoベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (70 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (46  $\mu$ L)、およびcis-1,2-ジアミノシクロヘキサン (0.2 mL) のN-メチルピロリジノン (3 mL) 溶液を160

## 213

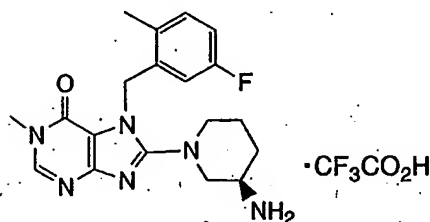
℃で封管中6時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却後溶媒を減圧濃縮し、クロロホルムを加えて有機層を水で洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, クロロホルム/メタノール = 10/1~クロロホルム/メタノール/トリ  
 5 エチルアミン = 10/1/0.1)で精製し、表題の目的物(71 mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.92 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.67 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.60 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.56 (s, 3H)  
 10 , 3.23-3.21 (m, 1H), 1.76-1.26 (m, 7H).

MS (ESI+) 431 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 実施例 10

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-メチル-5-フルオロベンジル  
 15 )-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩



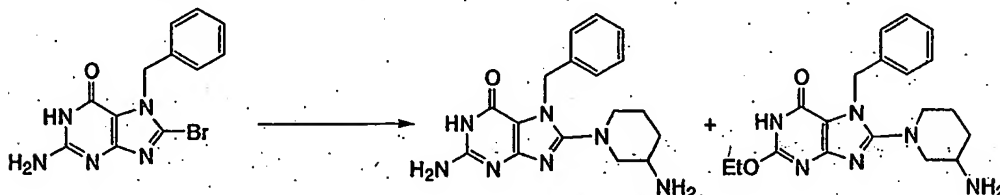
参考例 14 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、  
 ここで得られた生成物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施した。  
 反応混合物を液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製し、表題の目的物 (21  
 20 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.99 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.42 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H),  
 25 1.26-1.23 (m, 1H).

MS (ESI+) 371 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 実施例 11

2-アミノ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンおよび2-エトキシ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



加熱還流下、2-アミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (500 mg) および濃硫酸 (0.4 mL) のエタノール (10 mL) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (323 mg) を加え、2 時間攪拌した。水 (50 mL) および飽和重曹水 (20 mL) を加え、析出した結晶を濾別し、減圧下、乾燥した。次に、得られた固体を N-メチルピロリジノン (10 mL) に懸濁させ、3-アミノピペリジン 2 塩酸塩 (500 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL) を加えて、110℃ 下、封管中 30 時間攪拌した。反応溶液を 25℃ に冷却後、2N-塩酸水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) にて抽出した。水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、析出した固体をろ過した。ろ液にクロロホルム (30 mL) を加え、析出した結晶をろ別し、本結晶をメタノール (10 mL) で洗浄し、乾燥させた。これによって、2-アミノ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (48 mg) を得た。上記のクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=10/1~クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10/1/0.1) で精製し、2-エトキシ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (10 mg) を得た。

2-アミノ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.32-7.14 (m, 5H), 6.05 (s, 2H), 5.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.43-3.17 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.57-2.46 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.59-1

215

.45 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 1H).

MS (ESI+) 340 ( $M^+ + 1$ , 45%).

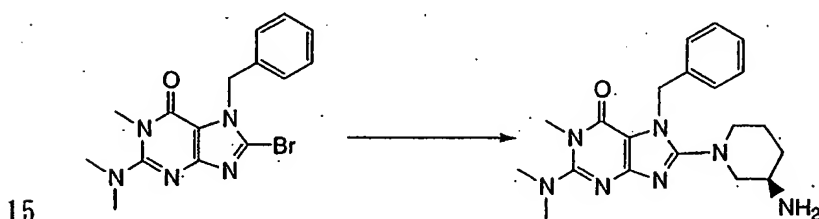
2-エトキシ-8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.34-7.17 (m, 5H), 5.47 (d,  $J = 15.6\text{ Hz}$ , 1H), 5.42 (d,  $J = 15.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.44 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.40 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 369 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 実施例 12

2-ジメチルアミノ-8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-ベンジル-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



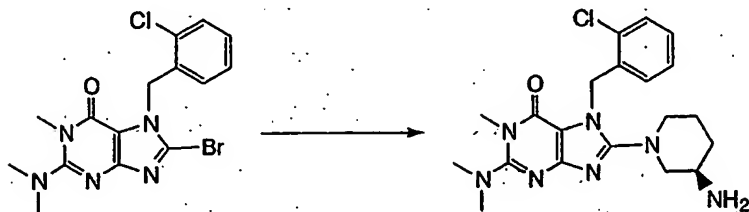
1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (55 mg)、(R)-3-アミノピペリジン二塩酸塩 (53 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL) のエタノール (5 mL) 懸濁液を、110℃で、封管中100時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後減圧濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して表題の目的物 (61 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.40-7.18 (m, 5H), 5.46 (d,  $J = 15.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.39 (d,  $J = 15.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.52 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.12-2.78 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H).

MS (ESI+) 382 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 実施例 1 3

2-ジメチルアミノ-8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



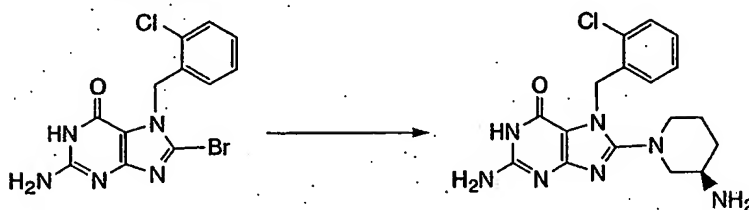
- 5 参考例 6 の化合物を出発原料として、実施例 1 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (34 mg) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.37 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 5.52 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H).

MS (ESI+) 416 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 1 4

- 15 2-アミノ-8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



参考例 1 1 の化合物を出発原料として、実施例 1 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (83 mg) を茶色固体として得た。

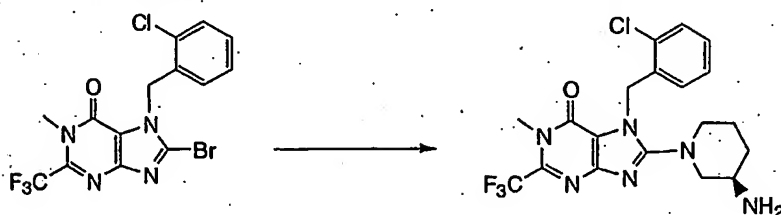
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 1H).

MS (ESI+) 374 (M<sup>+</sup>+1, 100%).



## 実施例 15

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



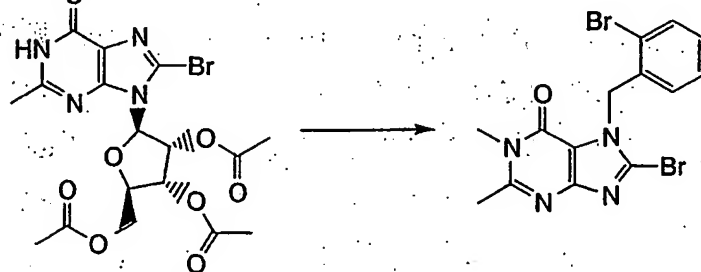
参考例 25 の化合物を出発原料として、実施例 1 と同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (53 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45-7.42 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.80 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.68 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 441 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

## 参考例 1

8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1,2-ジメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



100℃下、2', 3', 5'-トリ-O-(アセトキシ)-2-メチル-8-ブロモイノシン (393 mg)、85% 磷酸水溶液 (160  $\mu\text{L}$ )、および無水酢酸 (4 mL) の混合物を 1.5 時間攪拌した。その後、25℃に冷却し、析出した固体をろ別した。固体をクロロホルムで洗浄した後、減圧下乾燥し、脱リボース体 (0.427 g) を得た。本化合物のスペクトルは以下のとおりである。

218

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.30 (bs, 1H), 2.34 (s, 3H).

MS (ESI+) 229 ( $M^+$ , 100%).

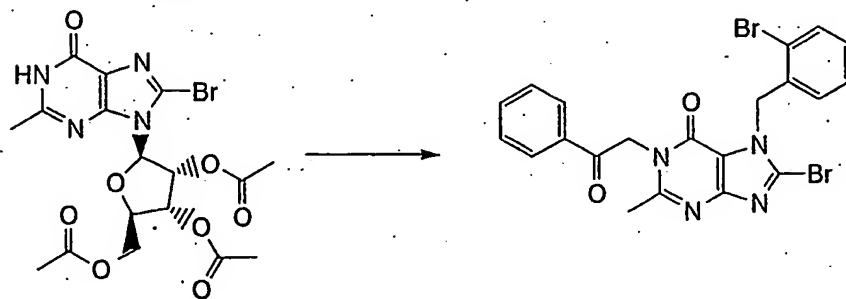
続いて、25℃下、脱リボース体 (0.701 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、生じた溶液に対し、炭酸水素ナトリウム (390 mg) を加えて終  
 5 夜撹拌した。さらに、炭酸カリウム (270 mg) 及び2-ブロモベンジルプロマイド  
 (390 mg) を加えて7時間撹拌した。反応溶液にトルエン (20 mL) を加え、減  
 圧濃縮する操作を4回繰り返し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル  
 (100 mL) にて2回抽出した。有機層を減圧濃縮し、析出した固体をトルエンで  
 ろ過、洗浄し、十分乾燥して粗生成物 (250 mg) を得た。次に25℃下、その粗生成  
 10 物 (250 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に対し、水素化ナト  
 リウム (30 mg、60%油性) を加え、15分間撹拌した後、ヨウ化メチル (195  $\mu\text{L}$ ) を  
 加え、25℃下、4時間撹拌した。反応溶液に飽和重曹水 (10 mL) を注いでから  
 トルエン (20 mL) を加え、減圧濃縮する操作を2回繰り返し、残渣に飽和重曹  
 水 (40 mL) を加えて酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸  
 15 ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー (シリ  
 カゲル, 酢酸エチル/ヘキサン = 1/2~3/1) で精製して表題の目的物 (88 mg) を  
 得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.63-7.60 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.43-6.  
 .40 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

20 MS (ESI+) 411 ( $M^+ + 1$ , 57%).

#### 参考例 2

8-ブロモ-7-(2-ブロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-メチ  
 ル-1, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



100℃下、2', 3', 5'-トリ-O-(アセトキシ)-2-メチル-8-プロモイノシン (1.052 g)、85% 磷酸水溶液 (440  $\mu$ L)、および無水酢酸 (10 mL) の混合物を1.5時間攪拌した。その後、25℃に冷却し、析出した固体をろ別した。固体をクロロホルムで洗浄した後、減圧下乾燥し、脱リボース体 (1.157 g) を得た。

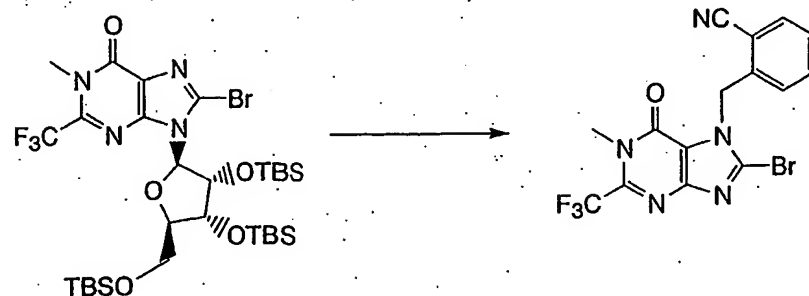
- 5 続いて、25℃下、本脱リボース体 (1.157 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解させ、生じた溶液に対し、炭酸カリウム (896 mg) 及び2-ブロモベンジルブロマイド (670 mg) を加えて終夜攪拌した。反応溶液にトルエン (20 mL) を加え、減圧濃縮する操作を4回繰り返し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) にて2回抽出した。有機層を減圧濃縮し、析出した
- 10 固体をトルエンでろ過、洗浄し、十分乾燥して粗生成物 (200 mg) を得た。次に25℃下、その粗生成物 (200 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に対し、水素化ナトリウム (24 mg、60%油性) を加え、30分間攪拌した後、 $\alpha$ -プロモアセトフェノン (110 mg) を加え、25℃下、終夜攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (10 mL) を注いでから減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加えて酢酸エ
- 15 チル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 1/5~3/1) で精製して表題の目的物 (61 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm. 8.03-8.00 (m, 2H), 7.68-7.49 (m, 4H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.48-6.45 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

20 MS (ESI+) 517 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

### 参考例 3

8-プロモ-7-(2-シアノベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-2-トリフルオロメチル-8-プロモイノシン (244 mg) を出発原料に、参考例1と同様の方法で脱リボース体 (268 mg) を合成した。本化合物のスペクトルデータは以下のとおりである。

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.75 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 297 ( $M^+ + 1$ , 81%).

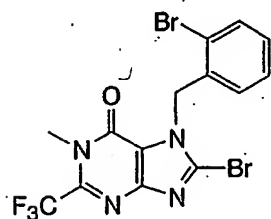
続いて、25℃下、本脱リボース体 (268 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (437 mg) 及び2-プロモベンジルプロマイド (248 mg) を加え、80℃に昇温し、4時間攪拌した。反応溶液にトルエン (20 mL)  
10 ) を加え、減圧濃縮する操作を3回繰り返し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5 ~ 1/1) で精製して表題の目的物 (58 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.77-7.40 (m, 3H), 6.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H),  
15 5.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

MS (ESI+) 412 ( $M^+ + 1$ , 99%).

#### 参考例4

8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒ  
20 ドロ-6H-プリン-6-オン



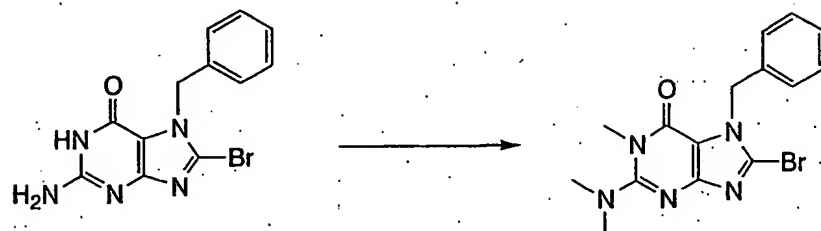
参考例23の化合物を出発原料として、参考例2と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物 (36 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.65-7.62 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.45-6  
25 .41 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.72 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 465 ( $M^+ + 1$ , 46%).

## 参考例 5

1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



- 5 室温下、2-アミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (300 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 懸濁液に対し、水素化ナトリウム (150 mg、60%油性) を加え、1時間攪拌した。ヨウ化メチル (0.3 mL) を加え、同温度で5時間攪拌後、反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル) で精製して目的物 (55 mg) を得た。

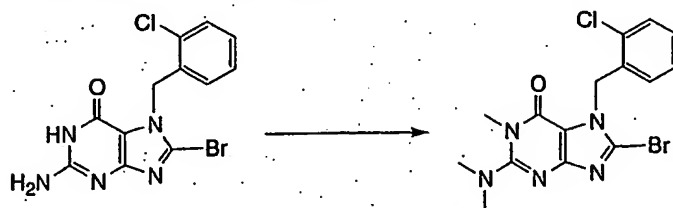
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.38-7.25 (m, 5H), 5.58 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86 (s, 6H) .

MS (ESI+) 362 ( $\text{M}^+ + 1$ , 92%) .

15

## 参考例 6

1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



- 20 室温下、2-アミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (300 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に対し、水素化ナトリウム (118 mg、60%油性) を加え、1時間攪拌した。ヨウ化メチル (0.26 mL) を加え、同温度で5時間攪拌後、反応液に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過

2 2 2

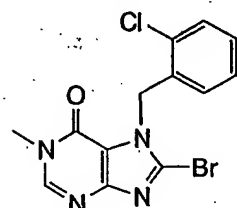
後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製して目的物（67 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 2H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.89 (s, 6H).

5 MS (ESI+) 398 ( $\text{M}^+$ +1, 100%).

#### 参考例 7

8-プロモ-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



10

参考例 1 4 の化合物を出発原料として、2-クロロベンジルプロマイドを用いて参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物（130 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

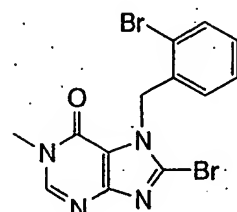
15

MS (ESI+) 352 ( $\text{M}^+$ , 66%).

#### 参考例 8

8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-メチル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

20



参考例 1 4 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物（164 mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21-

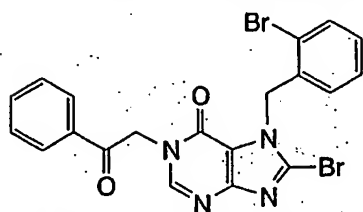
2 2 3

7.14 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

MS (ESI+) 396 ( $M^+ + 1$ , 51%).

## 参考例 9

- 5 8-プロモ-7-(2-プロモベンジル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,7-ジ  
ヒドロ-6H-プリン-6-オン

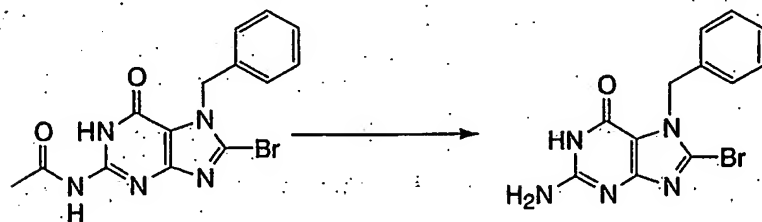


参考例 15 の化合物を出発原料として、参考例 2 と同様の方法で合成を実施し、  
表題の化合物 (215 mg) を白色固体として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.02-7.99 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H).  
MS (ESI+) 501 ( $M^+ + 1$ , 62%).

## 15 参考例 10

2-アミノ-8-プロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



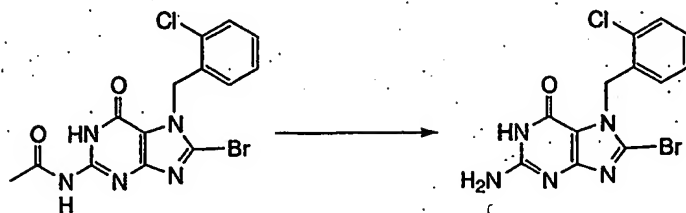
- 2-アセチルアミノ-8-プロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-  
オン (2.23 g) を 30% メチルアミン-エタノール溶液 (100 mL) に懸濁させ室温で 15 時  
20 間攪拌した。溶媒の約半分量を留去し、水 (200 mL) を加え、生じた結晶を濾別し、  
減圧下乾燥し、表題の目的物 (1.88 g) を得た。

MS (ESI+) 320 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 参考例 11

224

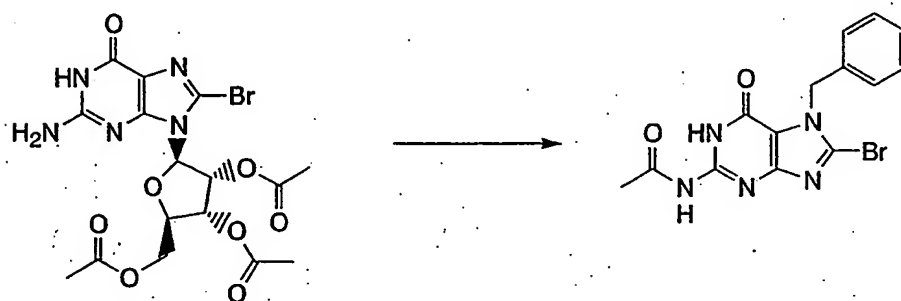
2-アミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



参考例 13 の化合物を出発原料として、参考例 10 と同様の方法で合成を実施し  
5、表題の目的物 (1.16 g) を白色固体として得た。  
MS (ESI+) 354 ( $M^+ + 1$ , 75%).

### 参考例 12

2-アセチルアミノ-8-ブロモ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン  
10



2', 3', 5'-トリ-O-アセチル-8-ブロモグアノシン (36.20 g)、85% 磷酸水溶液 (1  
.5 mL)、および無水酢酸 (400 mL) の混合物を 100℃ で、1 時間攪拌した。その後  
、25℃ に冷却し、析出した結晶をろ別した。結晶をクロロホルムで洗浄した後、減  
15 圧下乾燥し、生成物 (18.23 g) を得た。本生成物のスペクトルは以下のとおりであ  
る。

MS (ESI+) 272 ( $M^+ + 1$ , 100%).

続いて、本生成物 (18.23 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 懸濁液  
に対し、ベンジルブロマイド (22.9 g) を加えた。100℃ 下、反応溶液を 10 時間攪拌  
20 した。反応溶液を 25℃ まで冷却した後、水 (500 mL) およびクロロホルム (500 mL)  
を加えた。生じた不溶物をろ別後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラ  
フィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 50/1 ~ 20/1、クロロホルム/酢酸



2 2 5

エチル=1/1) で精製し、表題の目的物(3.31 g)を得た。

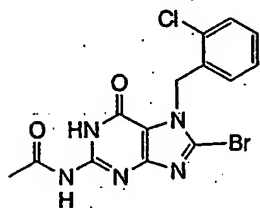
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.22 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

MS (ESI+) 362 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%).

5

### 参考例 1 3

2-アセチルアミノ-8-ブロモ-7-(2-クロロベンジル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



10 参考例 1 2 と同様の方法で合成を実施し、表題の化合物 (1.80g) を白色固体として得た。

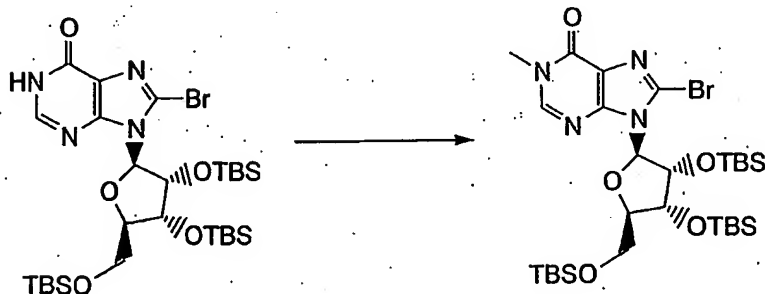
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 12.20 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

MS (ESI+) 396 ( $\text{M}^+ + 1$ , 65%).

15

### 参考例 1 4

2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-8-ブロモイノシン



20 氷冷下、2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-8-ブロモイノシン(2.0 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に水素化ナトリウム(0.13 g, 60%油性)を加え、30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル(0.70 mL)を加え、25℃で4時間攪拌した後、水を加えた。クロロホルム抽出を行い、有機層を飽和食

## 2 2 6

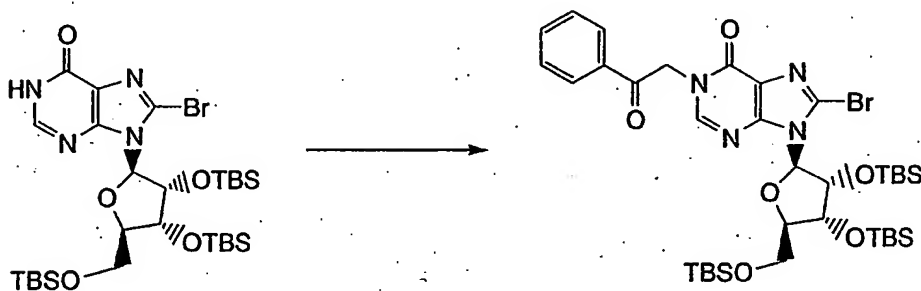
塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 3/1~1/1）により精製し、表題の目的物(1.8 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.89 (s, 1H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), -0.30 (s, 3H).

MS (ESI+) 703 (M<sup>+</sup>+1, 85%).

## 参考例 1 5

2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-プロモイノシン



氷冷下、2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-8-プロモイノシン(2.0 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に水素化ナトリウム(0.13 g、60%油性)を加えて30分間攪拌した。反応溶液にα-プロモアセトフェノン(0.61 g)を加え、25℃で6時間攪拌した後、水を加えた。酢酸エチル抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1~2/1）により精製し、表題の目的物(2.3 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.05-8.03 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.86

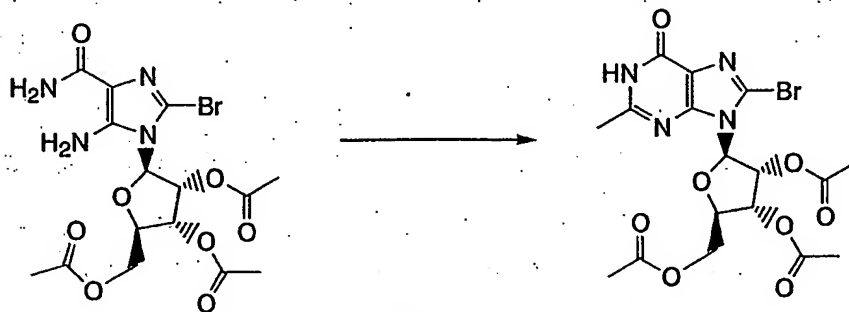
2 2 7

(s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.25 (s, 3H).

MS (ESI+) 807 ( $M^+ + 1$ , 83%).

# 5 参考例 1 6

2', 3', 5'-トリ-O-(アセトキシ)-2-メチル-8-ブロモイノシン



2-ブロモ-5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2, 3, 5-トリ-O-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド (463 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に対し、オルト酢酸トリエチル (1.82 mL) の酢酸 (3 mL) 溶液を加え、80-100℃で4時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却後、トルエン (20 mL) を加えて減圧濃縮する操作を4回実施し、生成物を得た [MS (ESI+) 533 ( $M^+ + 1$ , 97%)]. 次に、本生成物のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に対し、カリウムtert-ブトキシド (168 mg) を加えて25℃で2時間撹拌した。反応溶液に対し、水 (10 mL) を注いだ後、溶液を減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) にて3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノール = 200/1~40/1) で精製し、表題の目的物 (282 mg) を得た。

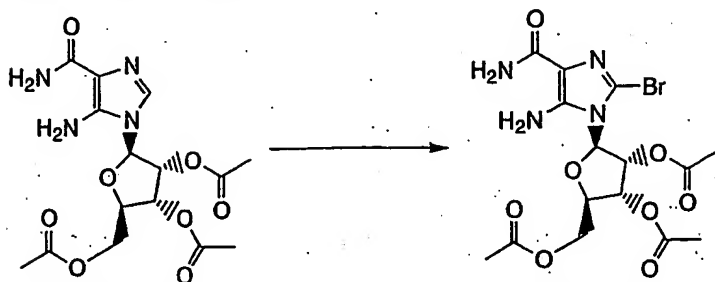
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 13.22 (s, 1H), 6.19 (dd,  $J = 4.0, 5.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.08 (d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ , 1H), 5.96 (t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

MS (ESI+) 487 ( $M^+ + 1$ , 85%).

# 25 参考例 1 7

## 2.2.8

2-ブロモ-5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2,3,5-トリ-O-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド



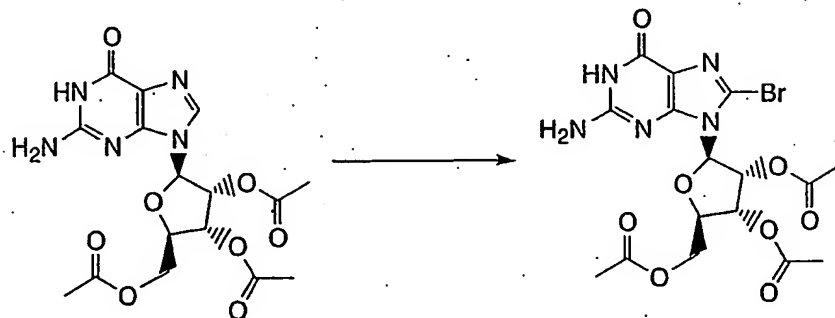
- 窒素雰囲気下、-5℃下で5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2,3,5-トリ-O-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド (19.52 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、N-ブロモアセトアミド (6.05 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液をゆっくり加えて、25℃で1.5時間攪拌した。水 (100 mL) を注ぎ、テトラヒドロフランを減圧下、除去し、クロロホルム (100 mL×3) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノール = 200/1~40/1) で精製して表題の目的物 (10.39 g) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.44 (bs, 1H), 5.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.40-5.37 (m, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.62 (dd, J = 2.6, 12.1 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

MS (ESI+) 463 (M<sup>+</sup>+1, 86%).

## 参考例 18

2',3',5'-トリ-O-アセチル-8-プロモグアノシン



2',3',5'-トリ-O-アセチルグアノシン (37.93 g) の水 (1000 mL) 懸濁液に

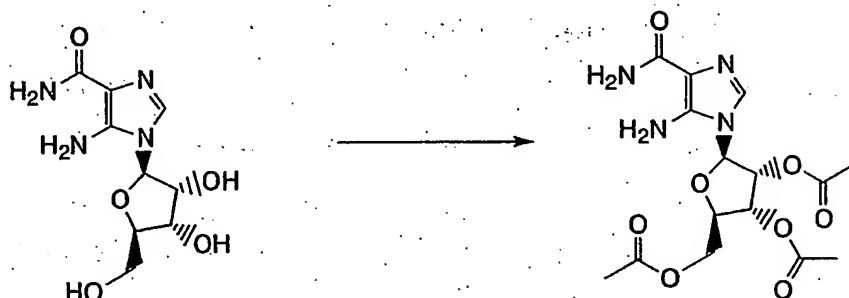
対し、25℃下、臭素(5 mL)および水(500 mL)からなる溶液を合計10回に分けて注入し、20分攪拌した。生じた結晶をろ別し、減圧下乾燥して目的物(36.20 g)を得た。

MS (ESI+) 488 ( $M^+ + 1$ , 100%).

5

### 参考例 19

5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-2',3',5'-トリ-O-アセチル-1-β-D-リボフラノサイド

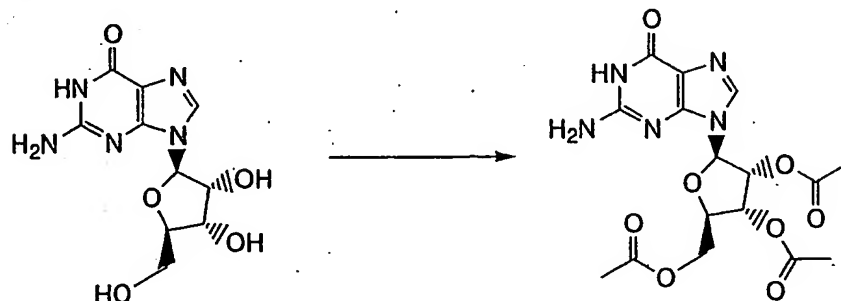


- 10 窒素雰囲気下、5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-1-β-D-リボフラノサイド(10.30 g)、無水酢酸(14.70 g)、およびトリエチルアミン(21.90 g)の懸濁溶液を50℃で封管中4時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、トルエン(100 mL)を加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返してし、粗生成物(19.52 g)を得た。

- 15 MS (ESI+) 385 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 参考例 20

2',3',5'-トリ-O-アセチルグアノシン



- 20 グアノシン(28.32 g)のアセトニトリル(1250 mL)懸濁液に4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.92 g)、トリエチルアミン(55.7 mL)、無水酢酸(34 mL)

230

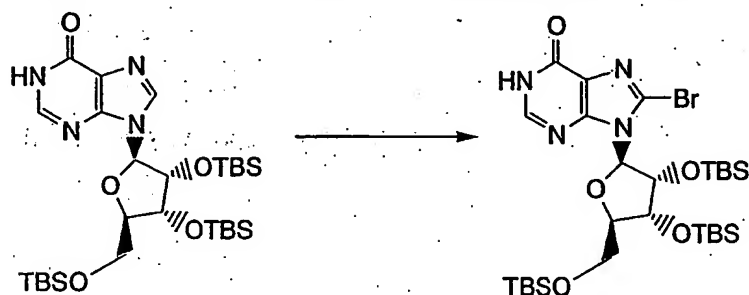
を室温で加え、30分攪拌した。メタノール(20 mL)を加え5分攪拌後溶媒を減圧下留去し、残渣に2-プロパノール(300 mL)を加えて取り出し、減圧下乾燥させて目的物(37.93 g)を得た。

MS (ESI+) 410 ( $M^+ + 1$ , 100%).

5

### 参考例 2 1

2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-8-ブロモイノシン



ジイソプロピルエチルアミン(3.2 mL)のテトラヒドロフラン(8 mL)溶液を氷  
 10 冷し、n-ブチルリチウム(1.58Mヘキサン溶液, 15 mL)を滴下した。滴下終了後、  
 15 15分間攪拌し、反応溶液を-78℃に冷却した。本溶液に対し、2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]イノシン(5.0 g)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を10分間かけて滴下し、滴下終了後、1時間攪拌した。さらに、-78℃下、反応溶液に対しジプロモテトラフルオロエタン(2.9 mL)を滴下し、滴下終了後2時間攪拌した。反応混合物に対し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)により精製し、目的物(4.8 g)を淡黄色固体として得た。

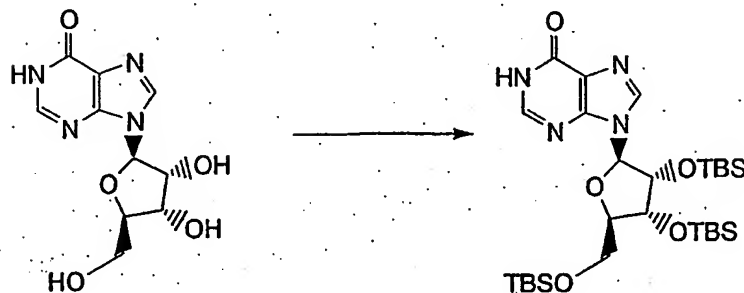
20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 13.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.96 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.34 (s, 3H).

25 MS (ESI+) 689 ( $M^+ + 1$ , 76%).

231

## 参考例 2 2

2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]イノシン



5 (-)-イノシン (22.7 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (600 mL) 溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン (76.6 g) とイミダゾール (69.3 g) を加え、生じた溶液を25℃で18時間攪拌した。反応溶液に水を加えてクロロホルム抽出を行なった。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル= 3/1~クロロホルム/メタノール= 10/1) により精製して、表題の目的物(50.2 g)を得た。

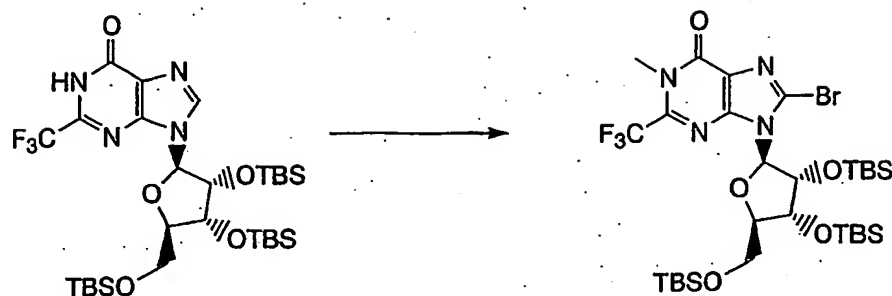
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.81 (s, 9H),  
15 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

MS (ESI+) 611 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 2 3

20 2', 3', 5'-トリ-0-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-2-トリフルオロメチル-8-プロモイノシン

2 3 2



窒素雰囲気下、2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-1-メチル-  
2-トリフルオロメチルイノシン (883 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液  
に、0℃で、tert-ブチルリチウム(1.50Mペンタン溶液, 2.6 mL)をゆっくり滴下  
5 して1.5時間攪拌した。−78℃に冷却して1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラフルオロエ  
タン (617  $\mu$ L) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液をゆっくり滴下して1時間  
攪拌した。その後5時間かけて25℃に昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10  
mL) を注いでから反応溶液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水 (100 mL) を加え  
、酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥  
、ろ過後、減圧濃縮して粗生成物 (981 mg) を得た。窒素雰囲気下、本粗生成物 (981 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に水素化ナトリウム (6  
2 mg) を加えて25℃で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (404  $\mu$ L) を滴下して25  
℃で終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を注いでから反応溶媒  
を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) にて  
15 2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して残渣を  
カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル = 200/1~10/1)  
で精製して目的物 (398 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J = 4.4$ ;  
7.0 Hz, 1H), 4.35–4.34 (m, 1H), 4.08–4.03 (m, 1H), 3.91–3.84 (m, 1H), 3.7  
20 9 (s, 3H), 3.73–3.65 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.  
15–0.02 (m, 12H), −0.08 (s, 3H), −0.34 (s, 3H).

MS (ESI+) 771 ( $M^+ + 1$ , 81%).

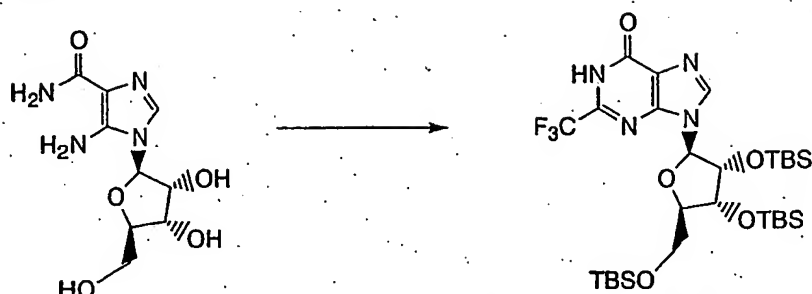
#### 参考例 2 4

25 2', 3', 5'-トリ-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-2-トリフルオロメチルイノ



233

シン



- 窒素雰囲気下、5-アミノイミダゾール-4-カルボキシアミド-1-β-D-リボフラノサイド (1.03 g) のエタノール (15 mL) 溶液に、21重量%ナトリウムエトキシド/エタノール溶液 (15 mL) をゆっくり加えて25℃で30分間攪拌した。次にトリフルオロ酢酸エチル (4.8 mL) をゆっくり加えて、80℃で8時間加熱攪拌した。25℃に冷却後、反応溶液を2 N塩酸で中和して、pH5に調製した後、さらに飽和重曹水を加えてpH8とした。反応溶媒を減圧留去し、水を加えて析出した固体を濾取し、トルエンで洗浄した。十分に減圧乾燥を行って粗生成物 (0.93 g) を得た。
- 次に本粗生成物 (0.93 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、イミダゾール (2.26 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (2.50 g)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (100 mg) を加えて25℃で終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、飽和重曹水 (80 mL) を加えて酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮を行った。続いて、再び残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にし、イミダゾール (2.26 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (2.50 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (100 mg) を加えて25℃で終夜攪拌することを繰り返した。反応溶媒を減圧留去し、飽和重曹水 (80 mL) を加えて酢酸エチル (80 mL) にて2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮を行って残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノール = 100/1~25/1) で精製して目的物 (1.83 g) を得た。

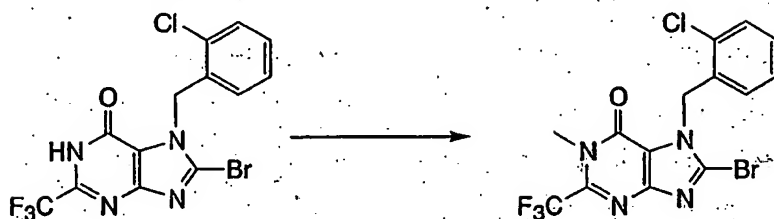
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.37 (s, 1H), 5.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.16-4.15 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.17-0.07 (m, 12H), 0.00 (s, 3H), -0.15 (s, 3H).

234

MS (ESI+) 679 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 参考例 2 5

8-プロモ-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒ  
 5 ドロ-6H-プリン-6-オン



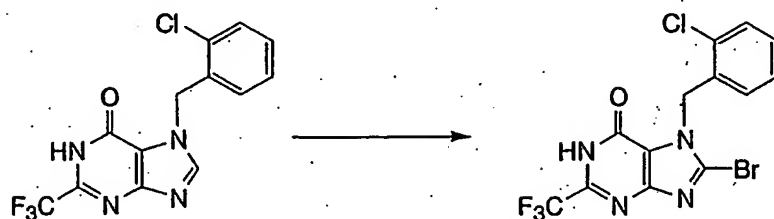
参考例 2 6 の化合物 (530 mg) を出発原料として、参考例 1 4 と同様の方法で合  
 成を実施し、表題の目的物 (61 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 8.5$  H  
 10 z, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.81 (s, 2H),  
 3.72 (s, 3H).

MS (ESI+) 423 ( $M^+ + 1$ , 46%).

## 参考例 2 6

15 8-プロモ-7-(2-クロロベンジル)-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-  
 プリン-6-オン



窒素雰囲気下、7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,  
 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (4.80 g) のテトラヒドロフラン (300 mL)  
 20 溶液に、0℃下、tert-ブチルリチウム (1.49Mペンタン溶液, 29.4 mL) をゆっく  
 り加え、2時間攪拌した。次に-10℃で1,2-ジプロモ-1,1,2,2-テトラフルオロエタ  
 ン (6.37 mL) を加えて、その後、0℃で3時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水  
 を加えてテトラヒドロフランを減圧留去し、ジエチルエーテルで洗浄した。希塩酸  
 を加えて酸性にして、クロロホルム (100 mL) にて3回抽出した。有機層を飽和

235

食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮を行った。残渣を  
 カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム/酢酸 = 100/1~25/1）で  
 精製して目的物（1.11 g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.6$   
 5 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.34  
 (s, 1H).

MS (ESI+) 409 ( $M^+ + 1$ , 14%).

#### 参考例 27

10 7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-トリフルオロメチル-1,7-ジヒドロ-6H-  
 プリン-6-オン



窒素雰囲気下、4-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-5-イミダゾールカル  
 ボキサミド（5.01 g）、トリフルオロアセタミド（22.6 g）、トリフルオロ酢酸  
 15 (1.54 mL)の混合物を、160℃で1時間攪拌した。放冷後、ジエチルエーテル（5  
 0 mL）を加え10分間加熱還流し、放冷後固体をろ取した。固体にアセトニトリル  
 (25 mL)を加え10分間加熱還流し、放冷後固体をろ取、乾燥して表題の目的物  
 (4.97 g)を白色固体として得た。

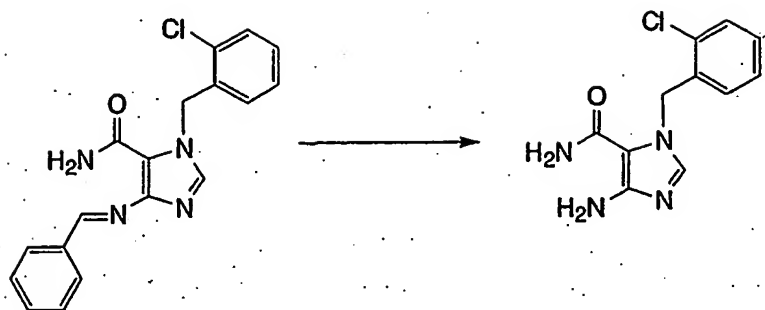
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13.8 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7$   
 20 .9 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$   
 = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H).

MS (ESI+) 329 ( $M^+ + 1$ , 50%).

#### 参考例 28

25 4-アミノ-1-(2-クロロベンジル)-5-イミダゾールカルボキサミド

236



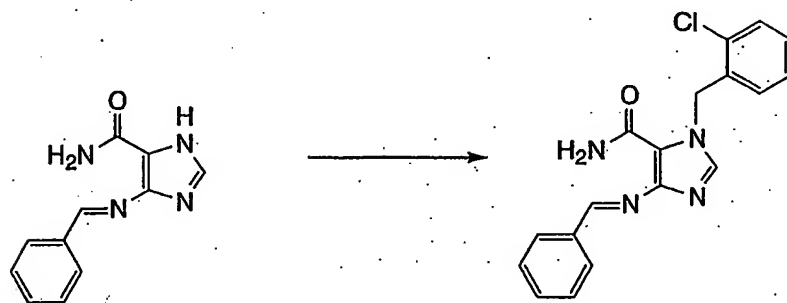
参考例 29 の化合物 (27.0 g) を出発原料として、文献 (例えば WO 99/03858 等) に記載されたものと同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (17.0 g) を白色固体として得た。

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.50 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.22 (s, 2H).

MS (ESI+) 251 ( $\text{M}^+ + 1$ , 26%).

#### 10 参考例 29

4-ベンジリデンアミノ-1-(2-クロロベンジル)-5-イミダゾールカルボキサミド



参考例 30 の化合物 (21.4 g) を出発原料として、文献 (例えば WO 99/03858 等) に記載されたものと同様の方法で合成を実施し、表題の目的物 (27.4 g) を白色固体として得た。

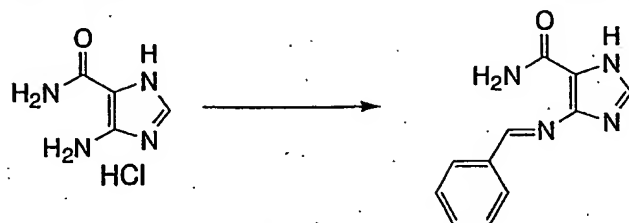
15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 6H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.62 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.74 (s, 2H).

20 MS (ESI+) 339 ( $\text{M}^+ + 1$ , 55%).

237

## 参考例 30

4-ベンジリデンアミノ-5-イミダゾールカルボキサミド

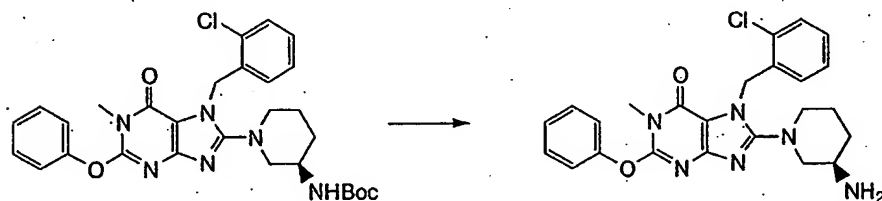


- 4-アミノイミダゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (32.6 g) を出発原料として、  
 5 文献 (WO 99/03858 等) に記載されたものと同様の方法で合成を実施し、  
 表題の目的物 (39.9 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.0 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H).

## 10 実施例 16

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



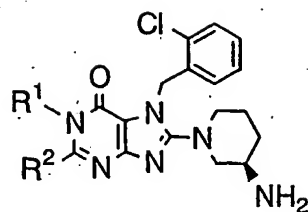
- tert-ブチル [(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート (4.30 g) の  
 15 1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) に 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液 (30 mL) を加え、25℃で4時間攪拌した。残渣に飽和重曹水 (100 mL) を加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルム (50 mL) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して表題の目的物 (3.55 g) を得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.38 (m, 3H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.82 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.52-5.50 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 465 ( $M^+ + 1$ , 35%).

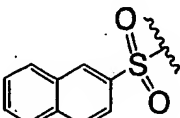
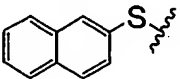

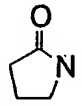
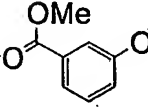
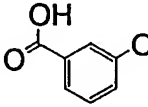
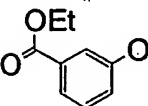
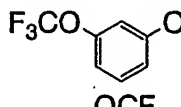
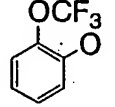
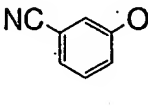
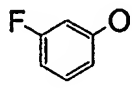
実施例 16 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 17 ～ 61 の化合物を合成した。

239



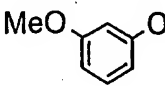
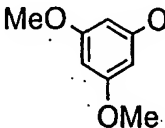
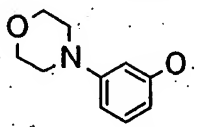
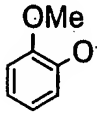
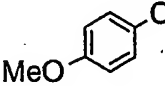
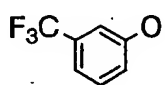
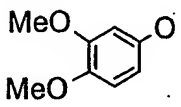
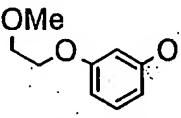
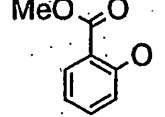
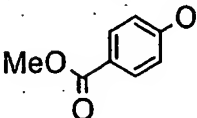
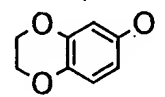
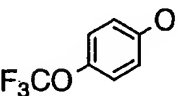
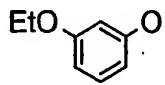
実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 17	CH <sub>3</sub>		参考例 3 2
実施例 18	CH <sub>3</sub>		参考例 3 3
実施例 19	CH <sub>3</sub>		参考例 3 4
実施例 20	CH <sub>3</sub>		参考例 3 5
実施例 21	CH <sub>3</sub>		参考例 3 6
実施例 22	CH <sub>3</sub>		参考例 3 7
実施例 23	CH <sub>3</sub>		参考例 3 8
実施例 24	CH <sub>3</sub>		参考例 3 9
実施例 25	CH <sub>3</sub>		参考例 4 0
実施例 26	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC(O)CH <sub>2</sub>	PhO	参考例 4 1
実施例 27	HOC(O)CH <sub>2</sub>	PhO	参考例 4 2
実施例 28		COOH	参考例 4 3
実施例 29		CN	参考例 4 4
実施例 30	HOC(O)CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	参考例 4 5
実施例 31	CH <sub>3</sub>	PhC(O)	参考例 4 6

240

实施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
实施例 3 2	CH <sub>3</sub>		参考例 4 7
实施例 3 3	CH <sub>3</sub>		参考例 4 8
实施例 3 4	CH <sub>3</sub>	CN	参考例 4 9
实施例 3 5	CH <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	参考例 5 0
实施例 3 6	CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	参考例 5 1
实施例 3 7	CH <sub>3</sub>	S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	参考例 5 2
实施例 3 8	CH <sub>3</sub>	S(O) <sub>2</sub> Ph	参考例 5 3
实施例 3 9	CH <sub>3</sub>	SPh	参考例 5 4
实施例 4 0	CH <sub>3</sub>		参考例 5 5
实施例 4 1	CH <sub>3</sub>		参考例 5 6
实施例 4 2	CH <sub>3</sub>		参考例 5 7
实施例 4 3	CH <sub>3</sub>		参考例 5 8
实施例 4 4	CH <sub>3</sub>		参考例 5 9
实施例 4 5	CH <sub>3</sub>		参考例 6 0
实施例 4 6	CH <sub>3</sub>		参考例 6 1
实施例 4 7	CH <sub>3</sub>		参考例 6 2
实施例 4 8	CH <sub>3</sub>		参考例 6 3



2 4 1

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 4 9	CH <sub>3</sub>		参考例 6 4
実施例 5 0	CH <sub>3</sub>		参考例 6 5
実施例 5 1	CH <sub>3</sub>		参考例 6 6
実施例 5 2	CH <sub>3</sub>		参考例 8 0
実施例 5 3	CH <sub>3</sub>		参考例 8 1
実施例 5 4	CH <sub>3</sub>		参考例 8 2
実施例 5 5	CH <sub>3</sub>		参考例 8 3
実施例 5 6	CH <sub>3</sub>		参考例 8 4
実施例 5 7	CH <sub>3</sub>		参考例 8 5
実施例 5 8	CH <sub>3</sub>		参考例 8 6
実施例 5 9	CH <sub>3</sub>		参考例 8 7
実施例 6 0	CH <sub>3</sub>		参考例 8 8
実施例 6 1	CH <sub>3</sub>		参考例 8 9

## 实施例 1 7

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 3H), 6.65 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.51-5.50 (m, 2H),  
5 3.60 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 1H).

MS (ESI+) 509 (M<sup>+</sup>+1, 34%) .

## 实施例 1 8

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.56-8.51 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 466 (M<sup>+</sup>+1, 11%) .

## 实施例 1 9

15 <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.34 (m, 3H), 7.23-7.01 (m, 9H), 6.82 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 557 (M<sup>+</sup>+1, 20%) .

## 20 实施例 2 0

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.36 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.65 (dd, J=8.8, 12.2Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H).

25 MS (ESI+) 499 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 2 1

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.40 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.80 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.57-5.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.65 (dd, J=8.8, 12.2Hz, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H).

30

2 4 3

MS (ESI+) 483 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 2 2

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 6H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 ( $M^+ + 1$ , 29%) .

## 实施例 2 3

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.82 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.52-5.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 ( $M^+ + 1$ , 30%) .

## 实施例 2 4

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 6H), 6.82 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 ( $M^+ + 1$ , 33%) .

## 实施例 2 5

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.35 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 5.60-5.59 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 479 ( $M^+ + 1$ , 31%) .

## 实施例 2 6

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.39 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.06 (q,  $J=7.1$

## 2 4 4

Hz, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.31-2.56 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 5 实施例 2 7

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.57-7.52 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H).

10 MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 2 8

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.51 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H).

15 MS (ESI+) 403 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 2 9

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.29-8.24 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 2H).

20 MS (ESI+) 518 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 3 0

25  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H).

MS (ESI+) 460 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 30 实施例 3 1

## 2 4 5

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.03-8.01 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 5.60-5.59 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 477 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 2

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.63 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 4H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.72 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.54-5.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 563 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 3

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.13 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.76 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 1H).

MS (ESI+) 531 ( $\text{M}^+ + 1$ , 37%) .

## 20 实施例 3 4

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45-7.42 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 5.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

25 MS (ESI+) 398 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 5

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.80 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 5.60-5.59 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

30

## 2 4 6

MS (ESI+) 415 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 6

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.53-5.51 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 415 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 7

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45-7.42 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.59-5.58 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.89-1.91 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 451 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 8

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07-8.04 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.73 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.56-5.55 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 513 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 实施例 3 9

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.64-7.61 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.75 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 481 ( $M^+ + 1$ , 25%) .

## 实施例 4 0

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.41 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.10-7.09 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.36-6.34 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.82-1.62 (m,

2 4 7

3H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 438 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### 实施例 4 1

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.87-6.8  
5 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H  
, 3.31-3.30 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.61-2.56 (m,  
2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.26-1.24 (m  
, 1H).

MS (ESI+) 456 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

#### 10 实施例 4 2

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97-7.93 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.53-7.3  
9 (m, 3H); 7.24-7.17 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1  
H), 5.48 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H),  
3.24-3.22 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H  
15 ), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 29%) .

#### 实施例 4 3

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.92-7.85 (m, 2H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.35-7  
.26 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.46-3.27  
20 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.4  
5 (m, 3H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 56%) .

#### 实施例 4 4

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97-7.95 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.52-  
25 7.40 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.52-5.51 (m, 2H),  
4.39 (dd,  $J=7.1, 14.3\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.25-3.23  
(m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.65-1.5  
7 (m, 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.22-1.20 (m, 1H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 23%) .

#### 30 实施例 4 5

## 2 4 8

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.46-7.40 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 5H), 6.83 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 1H).

5 MS (ESI+) 549 ( $M^+ + 1$ , 33%) .

## 实施例 4 6

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.18 (m, 7H), 6.87-6.84 (m, 1H), 5.54 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H).

10 MS (ESI+) 549 ( $M^+ + 1$ , 31%) .

## 实施例 4 7

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.59-7.51 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.82 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 3.63 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.84-1.52 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H).

15 MS (ESI+) 490 ( $M^+ + 1$ , 54%) .

## 实施例 4 8

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.33 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 2H), 5.55 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 1H).

20 MS (ESI+) 483 ( $M^+ + 1$ , 85%) .

## 25 实施例 4 9

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 3H), 6.84-6.75 (m, 4H), 5.54 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 1H).

30 MS (ESI+) 495 ( $M^+ + 1$ , 57%) .



## 实施例 5 0

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.54 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 525 (M<sup>+</sup>+1, 59%)

## 实施例 5 1

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 3H), 6.84-6.71 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 550 (M<sup>+</sup>+1, 26%)

## 15 实施例 5 2

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 4H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.84-6.83 (m, 1H), 5.54 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.47 (d, J=18.1Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

## 实施例 5 3

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 4H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.54 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.47 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

## 实施例 5 4

30 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54-7.50 (m, 2H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.41 (dd,

## 2.5.0

$J=1.5$ , 7.8Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.82 (dd,  $J=1.3$ , 7.3Hz, 1H), 5.51 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.66 (dd,  $J=9.0$ , 12.1Hz, 1H), 1.68-1.53 (m, 3H), 1.22-1.19 (m, 1H).

MS (ESI+) 533 ( $M^+1$ , 100%).

## 5 实施例 5.5

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.40 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.88-6.74 (m, 4H), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 1H).

10 MS (ESI+) 525 ( $M^+1$ , 100%).

## 实施例 5.6

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.37 (dd,  $J=1.6$ , 7.8Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 4H), 5.52-5.42 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 15 2.87-2.84 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 539 ( $M^+1$ , 100%).

## 实施例 5.7

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.06 (dd,  $J=1.6$ , 7.8Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 20 7.40 (dd,  $J=1.7$ , 7.7Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.84 (dd,  $J=1.6$ , 7.2Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+1$ , 100%).

## 25 实施例 5.8

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.12-8.09 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J=1.5$ , 7.8Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.83-6.82 (m, 1H), 5.55-5.46 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.27-1.85 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 30 2H), 1.21-1.19 (m, 1H).

2 5 1

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 実施例 5 9

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.51-5.49 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.67-3.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+ + 1$ , 11%) .

## 実施例 6 0

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 6H), 6.82 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.26 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 1H).

MS (ESI+) 549 ( $M^+ + 1$ , 33%) .

## 15 実施例 6 1

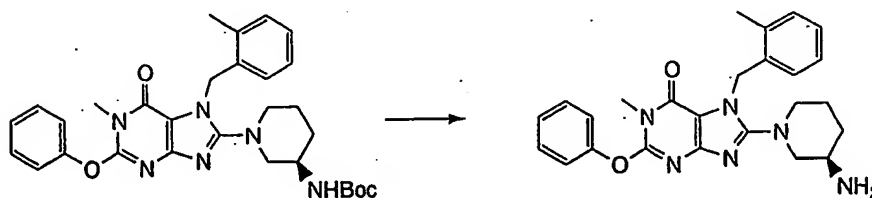
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 3H), 6.84-6.74 (m, 4H), 5.57-5.44 (m, 2H), 4.03 (dd,  $J=6.9, 13.9\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.41 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+ + 1$ , 12%) .

## 実施例 6 2

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルペンジル)-1-メチル-2-フェノ

25 キシ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



実施例 1 6 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 6 2 の化合物を

2 5 2

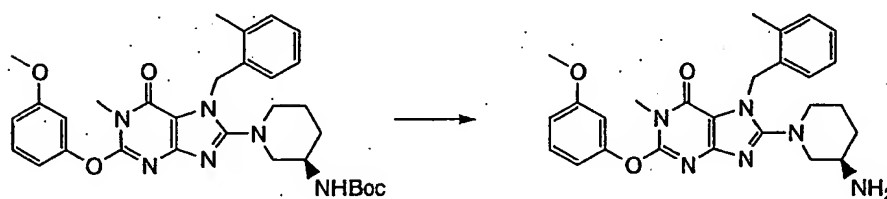
合成した。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.40 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.27–7.08 (m, 6H), 6.70 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.92–2.82 (m, 2H), 2.71–2.63 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.85–1.81 (m, 1H), 1.65–1.53 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 445 ( $M^+ + 1$ , 18%).

### 実施例 6 3

10 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-(3-メトキシフェノキシ)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



実施例 1 6 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 6 3 の化合物を合成した。

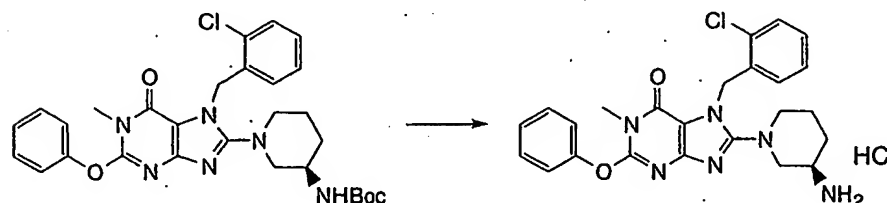
15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.32–7.12 (m, 4H), 6.83–6.69 (m, 4H), 5.41–5.32 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40–3.29 (m, 2H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.71–2.64 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88–1.85 (m, 1H), 1.65–1.43 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 1H).

MS (ESI+) 475 ( $M^+ + 1$ , 14%).

20

### 実施例 6 4

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン 塩酸塩



## 2 5 3

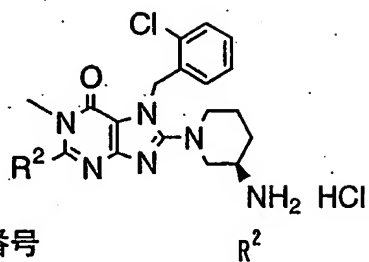
tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロペンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (0.75 g) の2-プロパノール溶液 (9.5 mL) に、塩酸 (2N, 0.80 mL) を室温に加え、85℃で30分間加熱攪拌した。反応液を室温まで徐々に冷却し、結晶を濾取、乾燥することによって表題の化合物 (625 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.05-7.95 (br, 3H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.76 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 2H).

10 MS (ESI+) 465 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

実施例 6 4 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 6 5 ~ 9 4 の化合物を合成した。

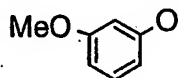
254



实施例番号

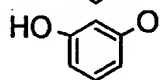
原料参考例番号

实施例 6 5



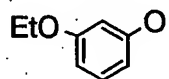
参考例 6 4

实施例 6 6



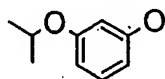
参考例 9 0

实施例 6 7



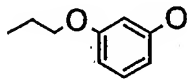
参考例 8 9

实施例 6 8



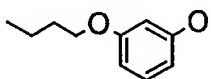
参考例 9 1

实施例 6 9



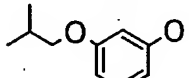
参考例 9 2

实施例 7 0



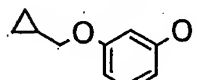
参考例 9 3

实施例 7 1



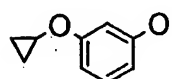
参考例 9 4

实施例 7 2



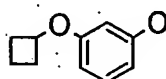
参考例 9 5

实施例 7 3



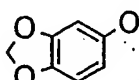
参考例 9 6

实施例 7 4



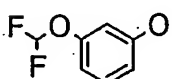
参考例 9 7

实施例 7 5



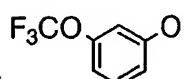
参考例 3 2

实施例 7 6



参考例 9 8

实施例 7 7



参考例 6 0

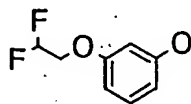
255

实施例番号

R<sup>2</sup>

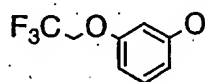
原料参考例番号

实施例 7 8



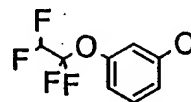
参考例 9 9

实施例 7 9



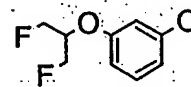
参考例 1 0 0

实施例 8 0



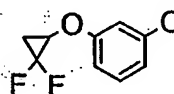
参考例 1 0 1

实施例 8 1



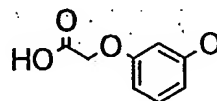
参考例 1 0 2

实施例 8 2



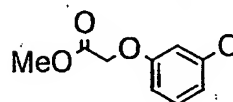
参考例 1 0 3

实施例 8 3



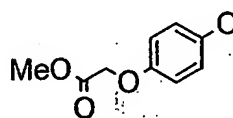
参考例 1 0 4

实施例 8 4



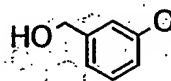
参考例 1 0 5

实施例 8 5



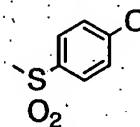
参考例 1 0 6

实施例 8 6



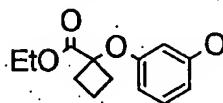
参考例 1 0 7

实施例 8 7



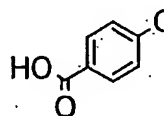
参考例 1 0 8

实施例 8 8



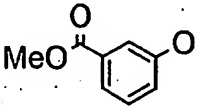
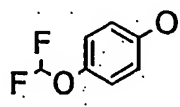
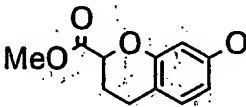
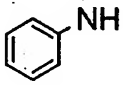
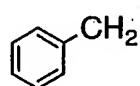
参考例 1 0 9

实施例 8 9



参考例 1 1 0

256

实施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
实施例 9 0		参考例 5 7
实施例 9 1		参考例 1 1 1
实施例 9 2		参考例 1 1 2
实施例 9 3		参考例 1 3 2
实施例 9 4		参考例 1 2 7

## 实施例 6 5

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 4H), 5.48 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.43 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H).

MS (ESI+) 495 (M<sup>+</sup>+1, 57%).

## 10 实施例 6 6

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.85 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 3H), 5.48 (d, J=18.1Hz, 1H), 5.42 (d, J=18.1Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 3H).

MS (ESI+) 481 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 实施例 6 7

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.40-



2 5 7

7.25 (m, 3H), 6.91-6.78 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 4.05 (dd,  $J=6.8, 13.8\text{Hz}$ , 2H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.34 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H).

5 MS (ESI+) 509 ( $M^+1$ , 12%)

#### 实施例 6 8

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.19 (br, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 6.88-6.76 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.66-4.57 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+1$ , 100%)

#### 实施例 6 9

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.29 (br, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 6.90-6.78 (m, 4H), 5.46 (d,  $J=18.3\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (d,  $J=18.3\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+1$ , 100%)

#### 20 实施例 7 0

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.25 (br, 3H), 7.51 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 3H), 6.79 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 4H), 0.94 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+1$ , 100%)

#### 实施例 7 1

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.21 (br, 3H), 7.50 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 6.90-6.77 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.81-

30

## 2 5 8

2.79 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H),  
0.97 (d, J=6.6Hz, 6H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 7 2

5 <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.32 (br, 3H), 7.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-  
7.24 (m, 3H), 6.89-6.83 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.81  
(d, J=7.0Hz, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H),  
3.10-3.04 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.69-1.67 (m,  
1H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.55-0.53 (m, 2H), 0.34-0.31  
10 (m, 2H).

MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 7 3

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (br, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41-7.24  
(m, 3H), 7.03-6.98 (m, 2H) , 6.90-6.87 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.43  
15 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.27 (m,  
1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.70-1.68  
(m, 1H) , 1.51-1.46 (m, 2H) , 0.80-0.76 (m, 2H) , 0.69-0.65 (m, 2H).

MS (ESI+) 521 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 7 4

20 <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.20-8.13 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.5Hz, 1H),  
7.37-7.24 (m, 3H), 6.90-6.76 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H),  
3.52-3.50 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 2H),  
2.83-2.76 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.90-1.87 (m,  
1H), 1.82-1.47 (m, 5H).

25 MS (ESI+) 535 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 7 5

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.33 (br, 3H), 7.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36-  
7.26 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.45 (s,  
2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.14-3.04 (m,  
30 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46

2 5 9

(m, 2H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+1$ , 34%).

## 实施例 7 6

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.36 (br, 3H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.36-7.16  
5 (m, 6H), 6.82 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (d,  $J=18.1\text{Hz}$ , 2H), 3.60-3.55 (m, 1H),  
3.47 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H),  
1.92-1.90 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 3H).

MS (ESI+) 531 ( $M^+1$ , 100%).

## 实施例 7 7

10  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.22 (br, 3H), 7.62 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.52-  
7.45 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 4H), 6.78-6.76 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.54-  
3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.80-  
2.78 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 549 ( $M^+1$ , 33%).

## 15 实施例 7 8

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.35 (br, 3H), 7.50 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40  
(t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H)  
, 6.59-6.57 (m, 0.25H), 6.40-6.38 (m, 0.5H), 6.22-6.20 (m, 0.25H), 5.44  
(t,  $J=18.4\text{Hz}$ , 2H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H),  
20 3.28-3.26 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.90-1.88 (m,  
1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 545 ( $M^+1$ , 100%).

## 实施例 7 9

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.36 (br, 3H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.34-7.25  
25 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.44 (t,  $J=18.3\text{Hz}$ , 2H),  
4.80 (dd,  $J=8.9, 17.7\text{Hz}$ , 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.27  
(m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-  
1.67 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 563 ( $M^+1$ , 100%).

## 30 实施例 8 0

260

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.59 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.03-7.01 (m, 0.25H), 6.86-6.84 (m, 0.5H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 0.25H), 5.44 (t, J=18.5Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H),  
5 2.81-2.79 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 581 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### 实施例 8 1

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H),  
10 6.79-6.77 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.96-4.56 (m, 5H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 559 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### 15 实施例 8 2

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.21 (br, 3H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.50-1.46  
20 (m, 2H).

MS (ESI+) 557 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### 实施例 8 3

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.24-8.19 (m, 3H), 7.51 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.79 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.46 (m, 3H),  
25 3.35-3.30 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.45-1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 539 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

#### 实施例 8 4

30 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H),

## 2 6 1

7.41-7.29 (m, 4H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H).

5 MS (ESI+) 553 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 8 5

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.19 (br, 3H), 7.52 (dd,  $J=1.4$ , 7.8Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J=2.3$ , 6.8Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J=2.3$ , 6.8Hz, 2H), 6.79 (dd,  $J=1.2$ , 7.4Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (s, 10 3H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.10-2.83 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 553 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 8 6

15  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.17 (br, 3H), 7.52 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 7.15 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H).

20 MS (ESI+) 495 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 8 7

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.41 (br, 3H), 8.06 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30- 25 3.29 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 2H).

MS (ESI+) 543 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 8 8

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.23 (br, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.88 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 30

## 2 6 2

6.53-6.50 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.16 (dd,  $J=7.0, 14.2\text{Hz}$ , 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.12 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

5 MS (ESI+) 607 ( $M^+1$ , 100%) .

## 实施例 8 9

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.08-8.04 (m, 5H), 7.52 (dd,  $J=1.4, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (s, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 10 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 509 ( $M^+1$ , 100%) .

## 实施例 9 0

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.99 (br, 3H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.66-7.62 15 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.77 (dd,  $J=1.4, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 2H).

MS (ESI+) 523 ( $M^+1$ , 100%) .

## 20 实施例 9 1

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.11 (m, 3H), 7.52 (dd,  $J=1.4, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 7.29 (t,  $J_{\text{H-F}}=74.0\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 5.45 (s, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.51- 25 1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 531 ( $M^+1$ , 100%) .

## 实施例 9 2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.50-7.44 (m, 1H), 7.36-7.08 (m, 4H), 6.84-6.74 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.89-4.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68- 30 3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.05-

263

2.92 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H),  
2.10-2.01 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H).

MS (ESI+) 579 ( $M^+ + 1$ , 100%)

### 実施例 9 3

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.50-7.13 (m, 9H), 5.56 (s, 2H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H).

MS (ESI+) 464 ( $M^+ + 1$ , 100%)

### 実施例 9 4

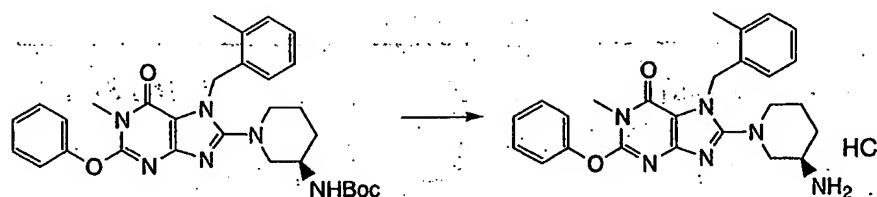
10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.48-7.40 (m, 1H), 7.38-7.05 (m, 7H), 6.98-6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H)

MS (ESI+) 463 ( $M^+ + 1$ , 100%)

15

### 実施例 9 5

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン 塩酸塩



20 実施例 6 4 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 9 5 の化合物を合成した。

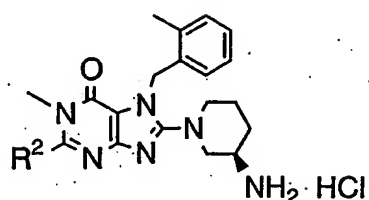
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.25 (br, 3H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.22-7.06 (m, 3H), 6.57 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.41 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H).

25

MS (ESI+) 445 ( $M^+ + 1$ , 18%) .

264

実施例 95 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 96～105 の化合物を合成した。



実施例番号	R <sup>2</sup>	原料参考例番号
実施例 96		参考例 114
実施例 97		参考例 115
実施例 98		参考例 116
実施例 99		参考例 117
実施例 100		参考例 118
実施例 101		参考例 119
実施例 102		参考例 120
実施例 103		参考例 121
実施例 104		参考例 122
実施例 105		参考例 123



## 2 6 5

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (br, 3H), 7.26-7.06 (m, 4H), 6.74-6.68 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H).

5 MS (ESI+) 461 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 9 7

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.83 (br, 3H), 7.36 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.26-7.05 (m, 3H), 6.92-6.84 (m, 3H), 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.41 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.34 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.44 (s, 10 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H).

MS (ESI+) 475 (M<sup>+</sup>+1, 14%) .

## 实施例 9 8

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.23-15 7.07 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.04 (dd, J=6.8, 13.8Hz, 2H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.34 (t, J=6.9Hz, 3H).

MS (ESI+) 489 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 20 实施例 9 9

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.35 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.89-6.82 (m, 3H), 6.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 25 1.69-1.67 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.28 (d, J=5.8Hz, 6H).

MS (ESI+) 503 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

## 实施例 1 0 0

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.34 (br, 3H), 7.35 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 3H), 6.60 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.44 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.36 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 30 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.28 (d, J=5.8Hz, 6H).

## 2 6 6

3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 3H), 1.73-1.43 (m, 9H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 1 0 1

5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.47 (br, 3H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 7H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.62 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H).

MS (ESI+) 537 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 1 0 2

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.10 (br, 3H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 6H), 6.56 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 511 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 实施例 1 0 3

20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.32 (br, 3H), 7.62 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.24-7.06 (m, 3H), 6.57 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.36 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 529 ( $M^+ + 1$ , 100%).

## 25 实施例 1 0 4

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.36 (br, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 4H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.60 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H), 5.34 (d,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.44-1.36 (m,

267

1H).

MS (ESI+) 493 ( $M^+1$ , 100%).

## 実施例 105

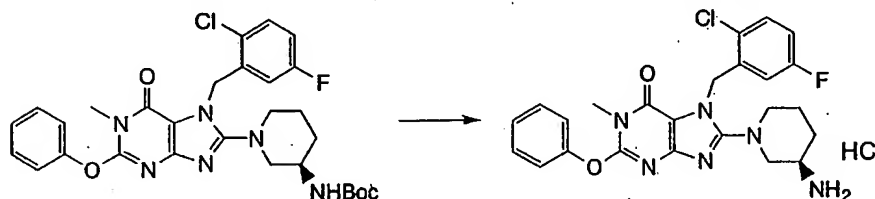
$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.32 (br, 3H), 7.22-7.06 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J=2.3, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.08 (s, 2H), 5.42 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.35 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 2H).

MS (ESI+) 489 ( $M^+1$ , 100%).

10

## 実施例 106

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン 塩酸塩



15 実施例 64 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 106 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.00-7.99 (br, 3H), 7.52 (dd,  $J=5.1, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 6.77 (dd,  $J=2.9, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 2H).

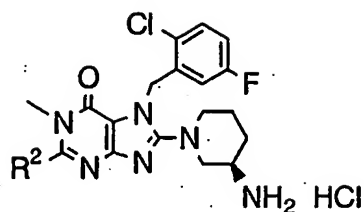
20

MS (ESI+) 483 ( $M^+1$ , 100%).

実施例 64 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 107 ~ 108 の化合物を合成した。

25

268

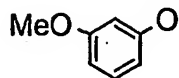


実施例番号

R<sup>2</sup>

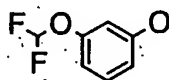
原料参考例番号

実施例 107



参考例 125

実施例 108



参考例 126

## 実施例 107

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (br, 3H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 3H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 2H).

MS (ESI+) 513 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 10 実施例 108

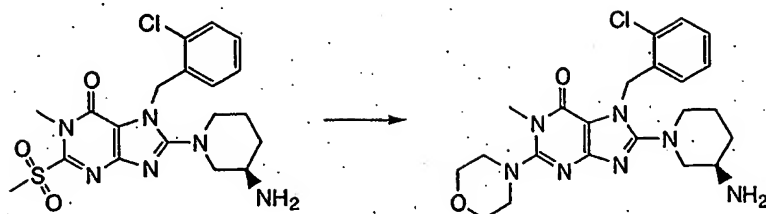
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (br, 3H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 5H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.42 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.37 (d, J=17.9Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H).

MS (ESI+) 549 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 実施例 109

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロペンジル)-1-メチル-2-モルホ  
リノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

269



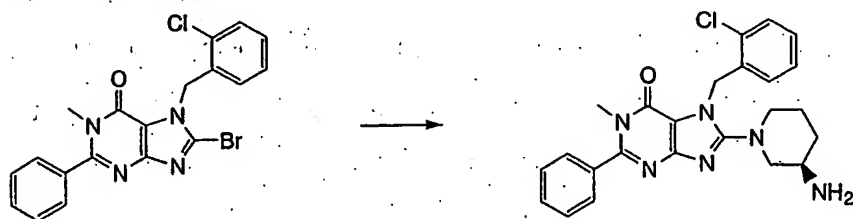
8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチル  
 ルスルホニル)-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6 (10 mg) にモルホリン (2 mL) を加  
 え、封管中100℃で20時間加熱攪拌した。反応溶液を25℃に冷却後、トルエン (20  
 5 mL) を加え減圧留去することを3回繰り返した。残渣を分取薄層クロマトグラフ  
 ィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノール = 8/1) で精製することによって、  
 表題の化合物 (5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.84-6.8  
 1 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.  
 10 46-3.45 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 4H), 2.97-2.93 (m, 2H),  
 2.76-2.68 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H).

MS (ESI+) 458 (M<sup>+</sup>+1, 49%) .

#### 実施例 110

15 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェニ  
 ル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



8-ブromo-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-プリ  
 ン-6-オン (250 mg) のエタノール溶液 (2.0 mL) に (R)-tert-3-ブチルピペリジ  
 ン-3-イルカルバメート (291 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.304 mL) を加  
 20 え、密栓して反応液を100℃で3時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、残渣に水  
 および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。  
 合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。  
 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノー

270

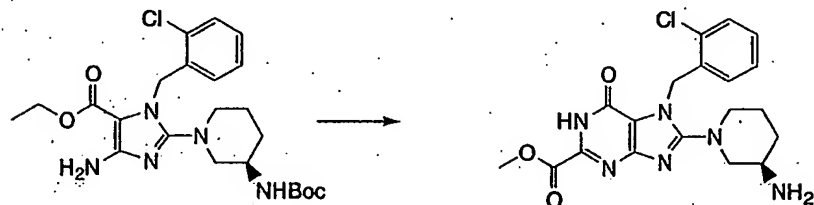
ル = 20/1) で分離・精製し、中間体を得た。中間体をメタノール(1.0 mL)に溶解し、4 N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(4.3 mL)を加え、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の化合物(44.1 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.59-7.54 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.61-5.56 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H).

MS (ESI+) 449 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100%)

#### 実施例 111

メチル 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート



エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(478 mg)の1, 4-ジオキサン溶液(2 mL)にシアノギ酸メチル(0.397 mL)及び4 N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液(10 mL)を加え、封管中25℃で3日間放置した後に、70℃で10時間加熱攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水(50 mL)を加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルム(50 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~8/1)で精製して表題の化合物(63 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.82 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 5.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.34-3.41 (

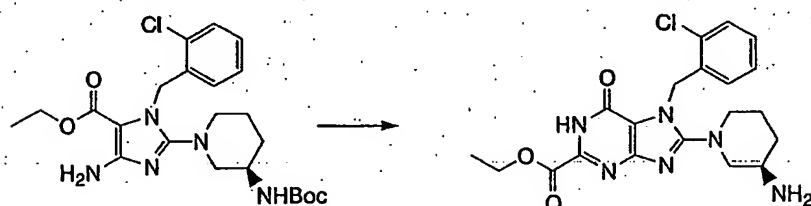
271

m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 1H).

MS (ESI+) 417 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 5 実施例 1 1 2

エチル 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート



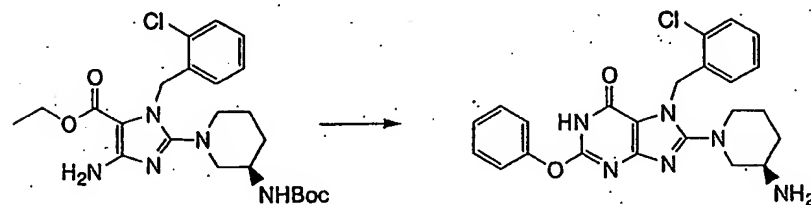
実施例 1 1 1 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 1 1 2 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.40-7.37 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.82 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.57 (s, 2H), 4.47 (dd,  $J=7.1, 14.3\text{Hz}$ , 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H), 3.14-2.90 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.44-1.40 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H).

15 MS (ESI+) 431 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 実施例 1 1 3

8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-フェノキシ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン



20

実施例 1 1 1 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から実施例 1 1 3 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.53-7.21 (m, 9H), 6.85-6.83 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.72-2.69

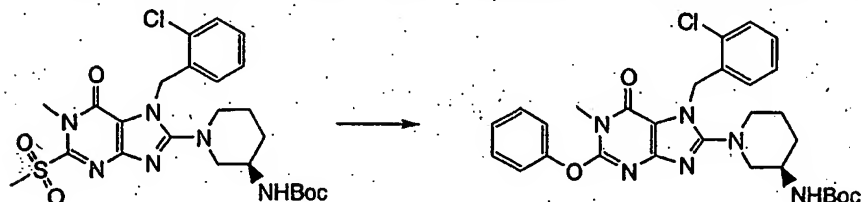
272

(m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 1H).

MS (ESI+) 451 ( $M^+ + 1$ , 100%).

### 参考例 31

- 5 tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



- フェノール (1.45 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に 60% 含量の水素化ナトリウム (0.56 g) を加えて、25℃ で 1 時間攪拌した。この反応溶液に tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (3.85 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下して 25℃ で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム (50 mL) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1) で精製して、表題の目的物 (4.30 g) を得た。

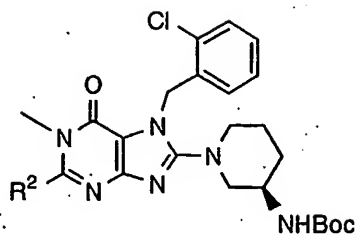
- $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.38 (m, 3H), 7.28-7.15 (m, 5H), 6.76 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.49 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 3H), 1.71-1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 565 ( $M^+ + 1$ , 100%).

- 参考例 31 と同様の方法で、参考例 32~39、参考例 57、参考例 59~66 および参考例 80~112 の化合物を合成した。



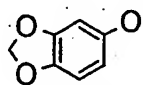
273



参考例番号

 $R^2$ 

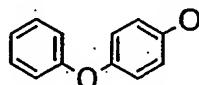
参考例 3 2



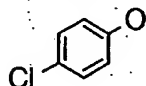
参考例 3 3



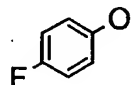
参考例 3 4



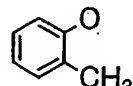
参考例 3 5



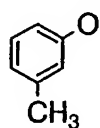
参考例 3 6



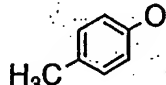
参考例 3 7



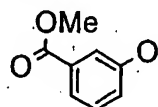
参考例 3 8



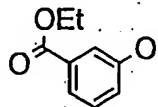
参考例 3 9



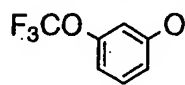
参考例 5 7



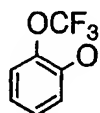
参考例 5 9



参考例 6 0



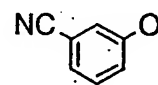
参考例 6 1



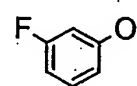
参考例番号

 $R^2$ 

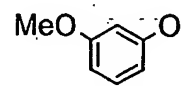
参考例 6 2



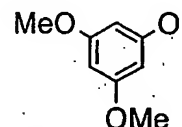
参考例 6 3



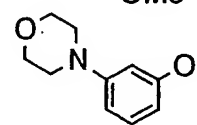
参考例 6 4



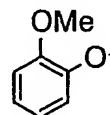
参考例 6 5



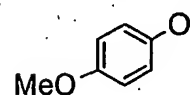
参考例 6 6



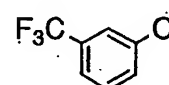
参考例 8 0



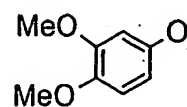
参考例 8 1



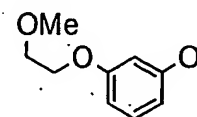
参考例 8 2

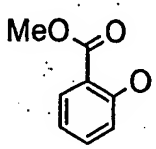
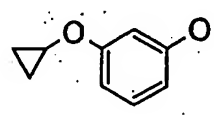
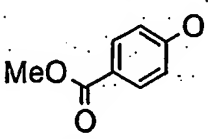
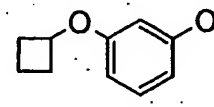
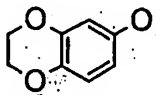
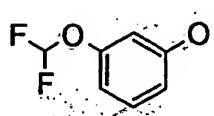
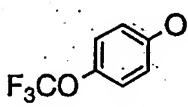
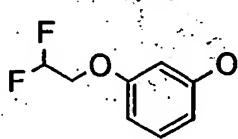
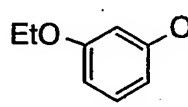
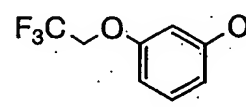
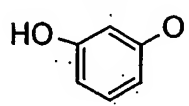
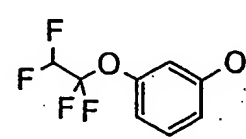
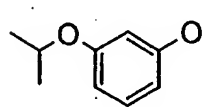
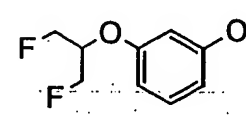
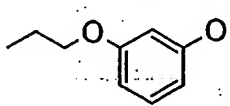
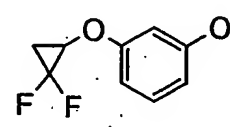
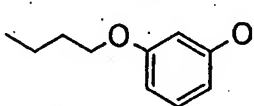
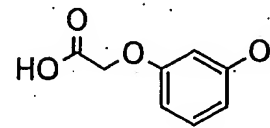
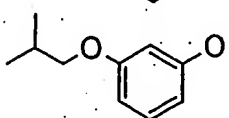
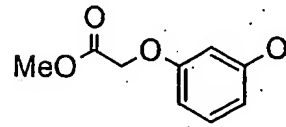
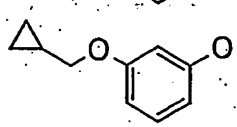


参考例 8 3



参考例 8 4



参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 8 5		参考例 9 6	
参考例 8 6		参考例 9 7	
参考例 8 7		参考例 9 8	
参考例 8 8		参考例 9 9	
参考例 8 9		参考例 1 0 0	
参考例 9 0		参考例 1 0 1	
参考例 9 1		参考例 1 0 2	
参考例 9 2		参考例 1 0 3	
参考例 9 3		参考例 1 0 4	
参考例 9 4		参考例 1 0 5	
参考例 9 5			

275

参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 106		参考例 109	
参考例 107		参考例 110	
参考例 108		参考例 111	
		参考例 112	

## 参考例 3 2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.24-7.15 (m 2H), 6.80-6.74 (m, 3H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 3H), 1.66-1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 609 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 3 3

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.55-8.52 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 3H), 1.73-1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 15 参考例 3 4

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.34 (m, 3H), 7.22-7.01 (m, 9H), 6.76 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.60 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.50 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 3H), 1.72-1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 20 参考例 3 5

## 2 7 6

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41-7.36 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.75 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.57-5.52 (m, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (dd, J=3.4, 12.6Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 3H), 1.75-1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 599 (M<sup>+</sup>+1, 66%) .

## 参考例 3 6

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.59-5.54 (m, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (dd, J=3.4, 12.4Hz, 1H), 3.04-2.95 (m, 3H), 1.75-1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

10 MS (ESI+) 583 (M<sup>+</sup>+1, 67%) .

## 参考例 5 7

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.96-7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.50 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 3H), 1.75-1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 5 9

MS (ESI+) 637 (M<sup>+</sup>+1, 96%) .

## 20 参考例 6 0

MS (ESI+) 649 (M<sup>+</sup>+1, 92%) .

## 参考例 6 1

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44-7.17 (m, 7H), 6.80-6.77 (m, 1H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59-7.51 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.38 (

30

## 2 7 7

m, 1H), 3.06-2.93 (m, 3H), 1.73-1.48 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 3

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.33 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.59 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 4

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 3H), 6.84-6.75 (m, 4H), 5.59 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.49 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 5

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.37 (s, 3H), 5.59 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.49 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 3H), 1.76-1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 6 6

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.80-6.71 (m, 4H), 5.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.49 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.99-2.93 (m, 3H), 1.74-1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

## 参考例 8 0

MS (ESI+) 595 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 8 1

MS (ESI+) 595 (M<sup>+</sup>+1, 92%).

## 参考例 8 2

MS (ESI+) 633 (M<sup>+</sup>+1, 75%).

## 参考例 8 3

MS (ESI+) 625 (M<sup>+</sup>+1, 85%).

## 30 参考例 8 4

MS (ESI+) 639 ( $M^+ + 1$ , 85%) .

参考例 8 5

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 80%) .

参考例 8 6

5 MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 60%) .

参考例 8 7

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 8 8

MS (ESI+) 649 ( $M^+ + 1$ , 53%) .

10 参考例 8 9

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 9 0

MS (ESI+) 581 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

参考例 9 1

15 MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

参考例 9 2

MS (ESI+) 623 ( $M^+ + 1$ , 76%) .

参考例 9 3

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 90%) .

20 参考例 9 4

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

参考例 9 5

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 71%) .

参考例 9 6

25  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 3H), 6.96-6.75 (m, 4H), 5.59 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.49 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 3H), 1.78-1.41 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 0.79-0.78 (m, 4H).

MS (ESI+) 621 ( $M^+ + 1$ , 82%) .

30 参考例 9 7

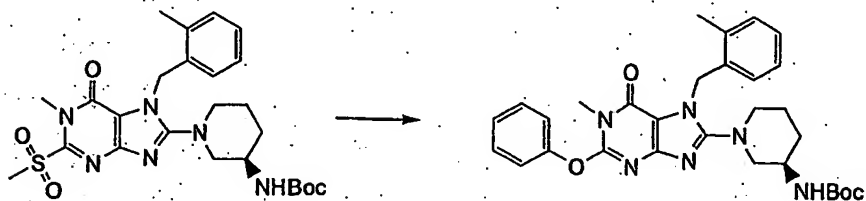
- MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 87%) .  
参考例 9 8
- MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 87%) .  
参考例 9 9
- 5 MS (ESI+) 645 ( $M^+ + 1$ , 100%) .  
参考例 1 0 0
- MS (ESI+) 663 ( $M^+ + 1$ , 100%) .  
参考例 1 0 1
- MS (ESI+) 681 ( $M^+ + 1$ , 100%) .  
10 参考例 1 0 2
- MS (ESI+) 659 ( $M^+ + 1$ , 100%) .  
参考例 1 0 3
- MS (ESI+) 657 ( $M^+ + 1$ , 87%) .  
参考例 1 0 4
- 15 MS (ESI+) 639 ( $M^+ + 1$ , 58%) .  
参考例 1 0 5
- MS (ESI+) 653 ( $M^+ + 1$ , 80%) .  
参考例 1 0 6
- MS (ESI+) 653 ( $M^+ + 1$ , 80%) .  
20 参考例 1 0 7
- MS (ESI+) 595 ( $M^+ + 1$ , 76%) .  
参考例 1 0 8
- MS (ESI+) 643 ( $M^+ + 1$ , 40%) .  
参考例 1 0 9
- 25 MS (ESI+) 707 ( $M^+ + 1$ , 100%) .  
参考例 1 1 0
- MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 75%) .  
参考例 1 1 1
- MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 90%) .  
30 参考例 1 1 2

280

MS (ESI+) 679 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

## 参考例 113

tert-ブチル-[(3R)-1-[7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート



参考例 31 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 113 の化合物を合成した。

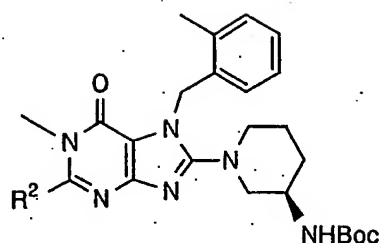
MS (ESI+) 545 ( $M^+ + 1$ , 88%) .

10

参考例 113 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 114 ~ 123 の化合物を合成した。



281



参考例番号	R <sup>2</sup>	参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 1 1 4		参考例 1 1 9	
参考例 1 1 5		参考例 1 2 0	
参考例 1 1 6		参考例 1 2 1	
参考例 1 1 7		参考例 1 2 2	
参考例 1 1 8		参考例 1 2 3	

参考例 1 1 4

MS (ESI+) 561 (M<sup>+</sup>+1, 81%)

5 参考例 1 1 5

MS (ESI+) 575 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

参考例 1 1 6

MS (ESI+) 589 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

参考例 1 1 7

10 MS (ESI+) 603 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

参考例 1 1 8

MS (ESI+) 629 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

参考例 1 1 9

MS (ESI+) 637 (M<sup>+</sup>+1, 70%)

15 参考例 1 2 0

MS (ESI+) 611 ( $M^+ + 1$ , 100%)

参考例 1 2 1

MS (ESI+) 629 ( $M^+ + 1$ , 100%)

参考例 1 2 2

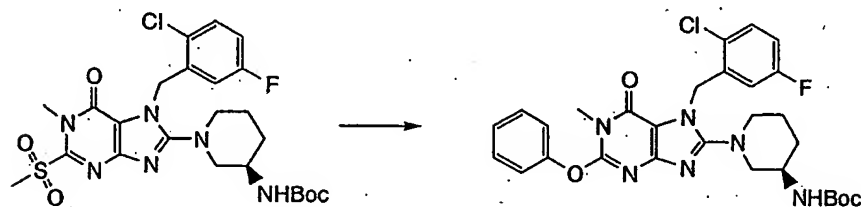
5 MS (ESI+) 593 ( $M^+ + 1$ , 100%)

参考例 1 2 3

MS (ESI+) 589 ( $M^+ + 1$ , 100%)

参考例 1 2 4

10 tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

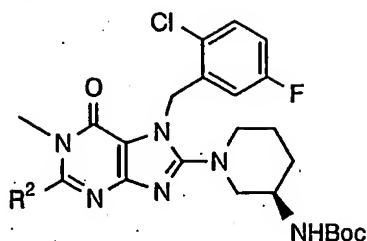


参考例 3 1 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 1 2 4 の化合物を合成した。

15 MS (ESI+) 583 ( $M^+ + 1$ , 54%)

参考例 3 1 と同様の方法で、対応する参考例の化合物から参考例 1 2 5 ~ 1 2 6 の化合物を合成した。

283



参考例番号	R <sup>2</sup>
参考例 1 2 5	
参考例 1 2 6	

参考例 1 2 5

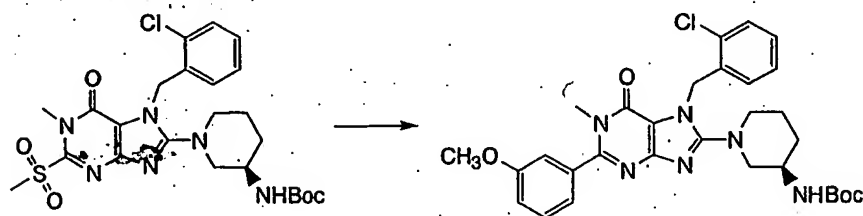
MS (ESI+) 613 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

5 参考例 1 2 6

MS (ESI+) 649 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

参考例 4 0

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-  
10 6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル{(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-  
6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (110  
mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に3-メトキシフェニルマグネシウムブ  
15 ロミドの1Mテトラヒドロフラン溶液(0.79 mL)を0℃で加えて30分間攪拌し、さ  
らに25℃に昇温して3時間攪拌した。再び3-メトキシフェニルマグネシウムブロミ  
ドの1Mテトラヒドロフラン溶液(1.58 mL)を0℃で加えて30分間攪拌し、その後  
25℃に昇温して3時間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50

284

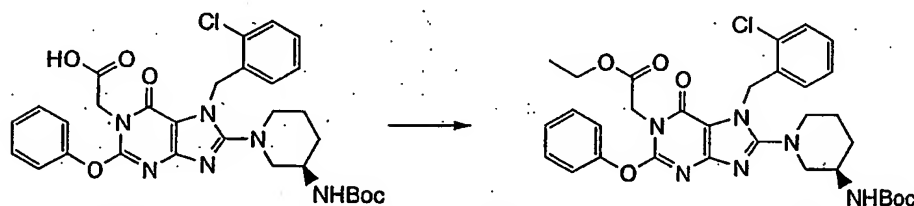
mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=30/1)で精製して、表題の目的物(118 mg)を得た。

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.41-7.34 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.66 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 3H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.75-1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

10 MS (ESI+) 579 ( $\text{M}^+ + 1$ , 19%).

#### 参考例 4 1

エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート



[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸 (179 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3.0 mL)にエタノール(0.083 mL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(169 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (119 mg)、トリエチルアミン(0.122 mL)を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液に水および炭酸水素ナトリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で分離・精製し、表題の目的物(92.6 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.39 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.83-6

285

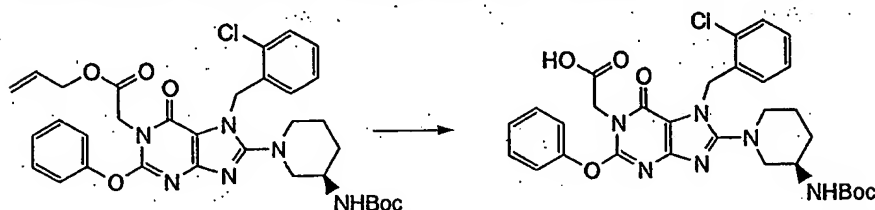
7.78 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H).

MS (ESI+) 637 ( $M^+ + 1$ , 73%).

5

#### 参考例 4 2

[8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸



- 10 アリル [8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート (330 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5.0 mL) に、0℃ でテトラキストリフェニルホスフィノパラジウム (18 mg)、モルホリン (0.0532 mL) を加え、反応液を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/メタノール=100/1~100/3) で分離・精製し、表題の目的物 (37 2 mg) を得た。

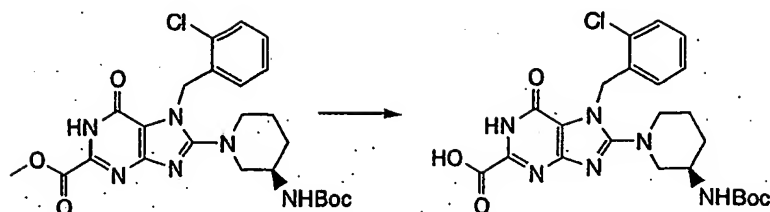
- 20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.37 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.79 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 3H), 1.74-1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 70%).

#### 25 参考例 4 3

8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボン酸

286



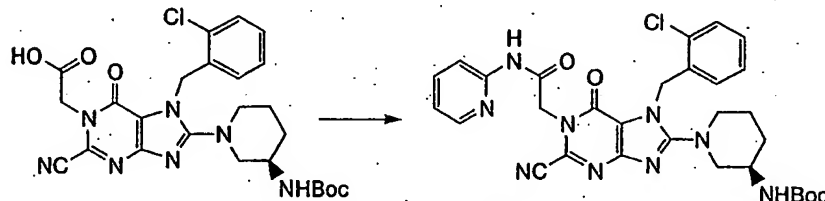
メチル 8-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート (98 mg) のメタノール (6 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.379 mL) をゆっくり滴下して、25℃で終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後に、10%クエン酸水溶液 (50 mL) を加えクロロホルム (50 mL) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、表題の目的物 (98 mg) を得た。

MS (ESI+) 503 ( $M^+ + 1$ , 28%) .

10

#### 参考例 4 4

tert-ブチル ((3R)-1-{7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-1-[2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート



15

[8-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸 (47.8 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に 2-アミノピリジン (16.6 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (33.8 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (23.8 mg)、トリエチルアミン (0.0244 mL) を加え、反応液を一晩攪拌した。反応液に水および炭酸水素ナトリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/酢酸エチル=1/2) で分離・精製し、表題の目的物 (

20

287

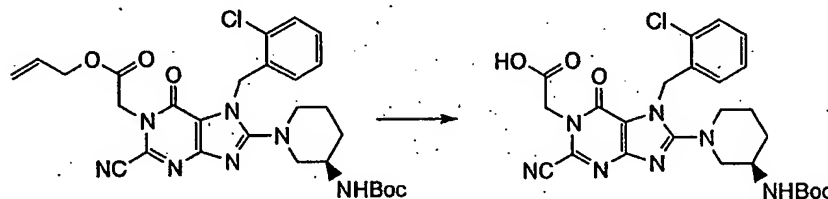
4.9 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.98 (br, 1H), 8.26 (d,  $J=0.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.38 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.78 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.62-5.57 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.04-1.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 618 ( $M^+ + 1$ , 37%).

#### 参考例 45

- 10 [8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸



- アリル [8-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート (166 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.4 mL) に、 $0^\circ\text{C}$  でテトラキストリフェニルホスフィノパラジウム (18 mg)、モルホリン (0.0532 mL) を加え、反応液を  $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~100/3) で分離・精製し、表題の目的物 (145 mg) を得た。

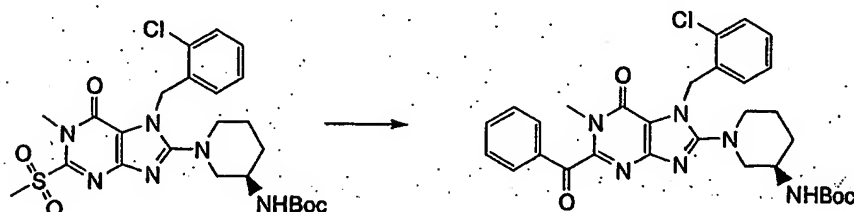
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.39 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 3H), 1.81-1.56 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 542 ( $M^+ + 1$ , 53%).

288

## 参考例 4 6

tert-ブチル {(3R)-1-[2-ベンゾイル-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



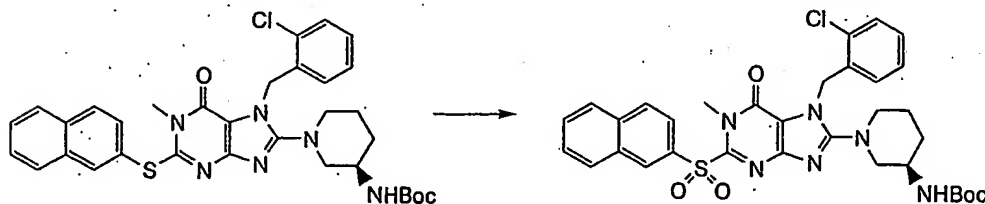
- 5 マンデロニトリル (286 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (15 mL) に 60% 含量の水素化ナトリウム (64 mg) を加えて、80℃ で 1 時間攪拌した。この反応溶液を 25℃ に冷却して tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (220 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を滴下し
- 10 て 80℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応溶液に飽和重曹水 (50 mL) を加え、クロロホルム (30 mL) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1) で精製して、表題の目的物 (33 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03-8.00 (m, 2H), 7.71-7.42 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.65-5.55 (m, 2H), 5.14-5.12 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 3H), 1.83-1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 577 (M<sup>+</sup>+1, 35%).

## 20 参考例 4 7

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-ナフチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-ナフチルチオ)-6-



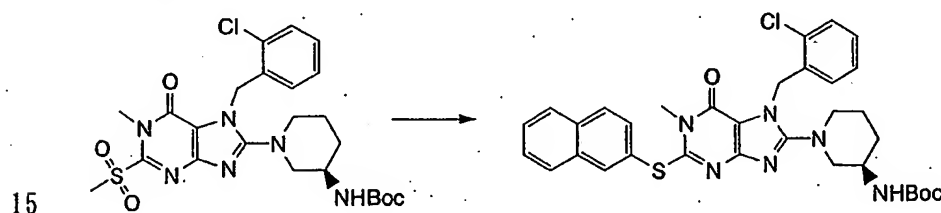
289

オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(170 mg)の酢酸(10 mL)およびメタノール溶液(2 mL)に氷冷下、タングステン酸ナトリウム(114 mg)の水溶液(1 mL)を加え、さらに30%過酸化水素水溶液(0.399 mL)をゆっくり滴下して、30分後25℃に昇温して6時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、トルエン(30 mL)を加え、減圧留去することを3回繰り返した。飽和重曹水(30 mL)を加え、クロロホルム(30 mL)で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1)で精製して、表題の目的物(37 mg)を得た。

MS (ESI+) 663 ( $M^+ + 1$ , 24%) .

#### 参考例 48

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(2-ナフチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

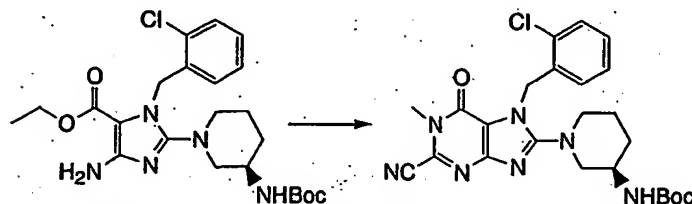


2-ナフチルチオール(400 mg)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に60%含量の水素化ナトリウム(80 mg)を加えて、25℃で1時間攪拌した。この反応溶液にtert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(275 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して25℃で3時間攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール=100/1~20/1)で精製して、表題の目的物(265 mg)を得た。

MS (ESI+) 631 ( $M^+ + 1$ , 77%) .

## 参考例 49

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



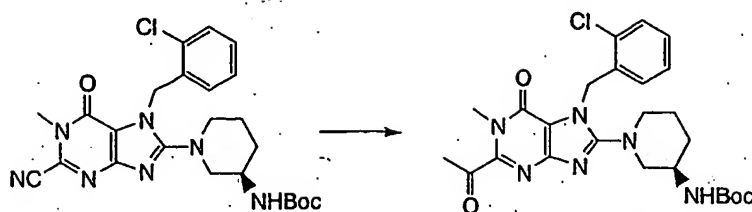
- 5 4,5-ジクロロ-1,2,3-ジチアゾリウムクロリド (663 mg) のジクロロメタン溶液 (10 mL) にエチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (304 mg) のジクロロメタン溶液 (10 mL) を加え、ピリジン (0.512 mL) のジクロロメタン溶液 (2 mL) を滴下して、25℃で6時間攪拌した。この反応溶液にテトラヒドロフラン (20 mL) を加えてセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。反応混合物のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を0℃に冷却して2Nメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (15 mL) をゆっくり滴下し、徐々に25℃に昇温して終夜攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去した後に反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (40 mL) で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1) で精製して、表題の目的物 (199 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.72 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.64 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 1.80-1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).  
MS (ESI+) 498 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 50

- 25 tert-ブチル {(3R)-1-[2-アセチル-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

291



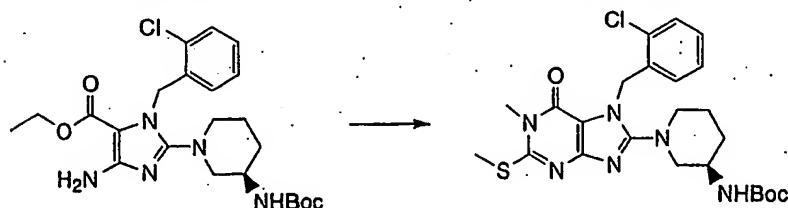
メチルマグネシウムブロミド／3 Mテトラヒドロフラン溶液(0.088 mL)のテトラヒドロフラン溶液(5 mL)を-78℃に冷却して、臭化銅(6 mg)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(29 mg)、及びtert-ブチル{(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(44 mg)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を加えて1時間攪拌し、3時間かけて徐々に25℃に昇温し攪拌した。さらに反応溶液を0℃に冷却してメチルマグネシウムブロミド／3 Mテトラヒドロフラン溶液(0.750 mL)を滴下して30分間攪拌し、その後25℃に昇温して5時間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後に酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して、表題の目的物(12 mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.16 (m 2H), 6.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.68 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.57 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.79-1.48 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 515 (M<sup>+</sup>+1, 17%).

## 20 参考例 5 1

tert-ブチル{(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



窒素雰囲気下、エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

## 2.9.2

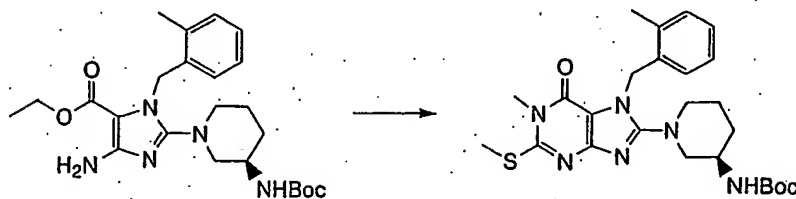
]ピペリジン-1-イル)-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレー  
 ト (3.64 g) のピリジン溶液 (30 mL) にメチルイソチオシアネート (1.11 g) を  
 加えて、125℃で6時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却して炭酸カリウム (2.  
 10 g) を加えて、再び125℃に昇温して6時間加熱撹拌した。反応溶液を25℃に冷却  
 5 してろ過し、ろ液にトルエン (30 mL) を加えて減圧濃縮する操作を4回繰り返  
 した。反応混合物のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に炭酸カリウム (2.10 g  
 ) を加え、0℃に冷却してヨウ化メチル (0.948 mL) を滴下してから25℃に昇温  
 して4時間撹拌した。反応溶液にトルエン (50 mL) を加えて減圧濃縮する操作を  
 4回繰り返した。反応混合物に水 (100 mL) を加え、クロロホルム (100 mL) で3  
 10 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。  
 得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル  
 =5/1~1/1) で精製して、表題の目的物 (4.20 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.41-7.38 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.60 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.50 (d, J=17.1Hz, 1H), 4.78-4.76  
 15 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.72-1.44 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 519 (M<sup>+</sup>+1, 100%).

## 参考例 128

20 tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-メチルベンジル)-1-メチル-2-(メチルチオ)-6-オキ  
 ソ-6,7-ヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 51 と同様の方法で、参考例 128 の化合物を合成した。

MS (ESI+) 499 (M<sup>+</sup>+1, 86%).

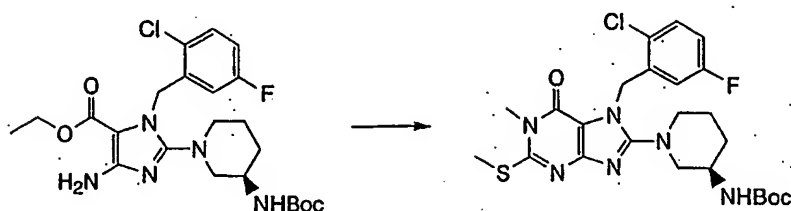
25

## 参考例 129

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2-(メチルチ

293

オ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 5 1 と同様の方法で、参考例 1 2 9 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.35 (dd, J=5.0, 8.8Hz, 1H), 6.92 (dt, J=3.0, 8.4Hz, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (dd, J=3.3, 12.2Hz, 1H), 3.15-3.14 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.83-1.57 (m, 3H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 537 (M<sup>+</sup>+1, 88%)

10

参考例 5 2

tert-butyl {(3R)-1-[7-(2-chlorobenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrimidin-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate



15

参考例 4 7 と同様の方法で、参考例 5 2 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44-7.41 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.66 (d, J=17.0Hz, 1H), 5.55 (d, J=17.0Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

20

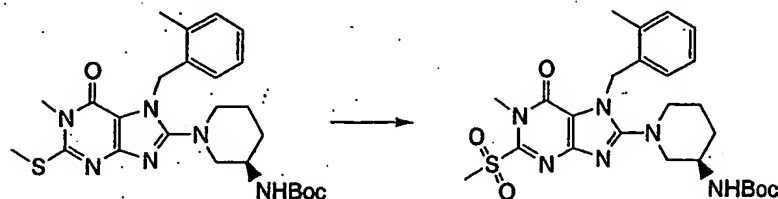
MS (ESI+) 551 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

参考例 1 3 0

tert-butyl {(3R)-1-[7-(2-methylbenzyl)-1-methyl-2-(methylsulfonyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrimidin-8-yl]piperidin-3-yl}carbamate

294

オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



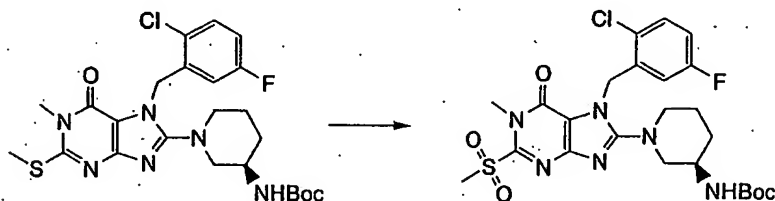
参考例 47 と同様の方法で、参考例 130 の化合物を合成した。

MS (ESI+) 531 ( $M^+ + 1$ , 66%) .

5

### 参考例 131

tert-butyl {(3R)-1-[7-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



10

参考例 47 と同様の方法で、参考例 131 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.38 (dd,  $J=5.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (dt,  $J=3.6, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.60-5.48 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

15

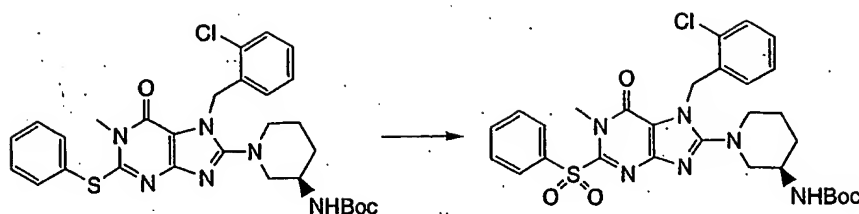
MS (ESI+) 569 ( $M^+ + 1$ , 37%) .

### 参考例 53

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(フェニルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

20

295

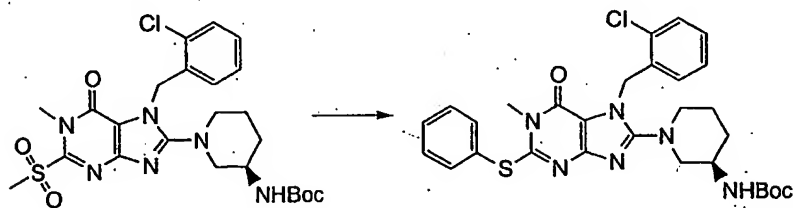


参考例 47 と同様の方法で、参考例 53 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.06–8.03 (m, 2H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 6.68 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ ; 1 H), 5.64 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 5.53 (d,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 4.67–4.65 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.71–3.69 (m, 1H), 3.41–3.38 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 3H), 1.76–1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

#### 参考例 54

- 10 tert-ブチル[(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(フェニルチオ)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート



- チオフェノール(275 mg)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に60%含量の水素化ナトリウム(80 mg)を加えて、25℃で1時間攪拌した。この反応溶液にtert-ブチル[(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバメート(3.85 g)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して25℃で3時間攪拌した。反応溶液に10%炭酸カリウム水溶液(50 mL)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム(30 mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, クロロホルム/メタノール=100/1~20/1)で精製して、表題の目的物(262 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.64–7.64 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.23–7.12 (m, 2H), 6.69 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 5.49 (d,  $J=17.$

## 296

1Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 3H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 581 ( $M^+ + 1$ , 28%).

## 5 参考例 5 5

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(1H-ピロール-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



ピロール (67 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に 60% 含量の水素化ナトリウム (32 mg) を加えて、60℃ で 1 時間攪拌した。この反応溶液を 25℃ に冷却して tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (110 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を滴下して 25℃ で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した後にクロロホルム (50 mL) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/2) で精製して、表題の目的物 (89 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.09 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H), 5.64 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.54 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 1.77-1.42 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 538 ( $M^+ + 1$ , 100%).

25

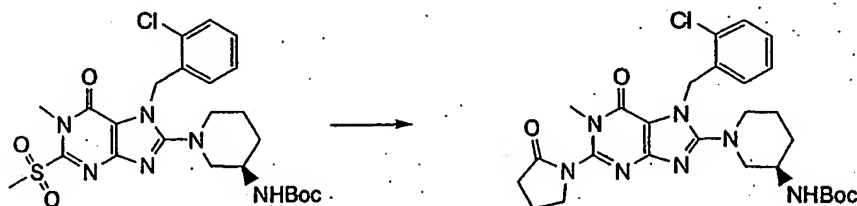
## 参考例 5 6

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-2-(2-オキソピ



297

ロリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



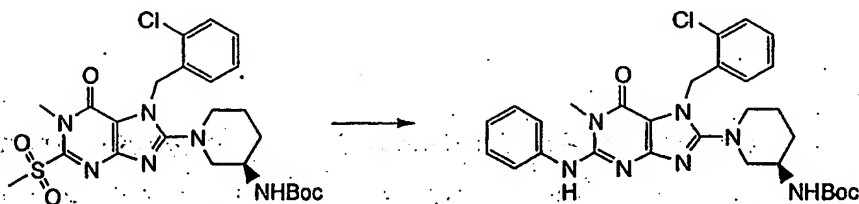
参考例 55 と同様の方法で、参考例 56 の化合物を合成した。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.39 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.63 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 5.52 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.75-1.42 (m, 6H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI+) 556 ( $M^+ + 1$ , 19%).

10

#### 参考例 132

tert-ブチル {(3R)-1-[7-(2-クロロベンジル)-2-フェニルアミノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



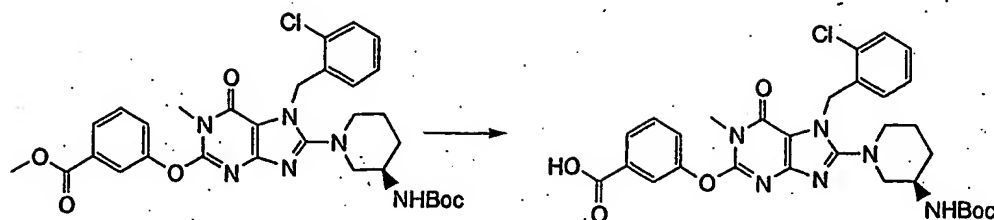
- 15 参考例 55 と同様の方法で、参考例 132 の化合物を合成した。

MS (ESI+) 564 ( $M^+ + 1$ , 73%).

#### 参考例 58

- 3-[[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]オキシ]安息香酸
- 20

298

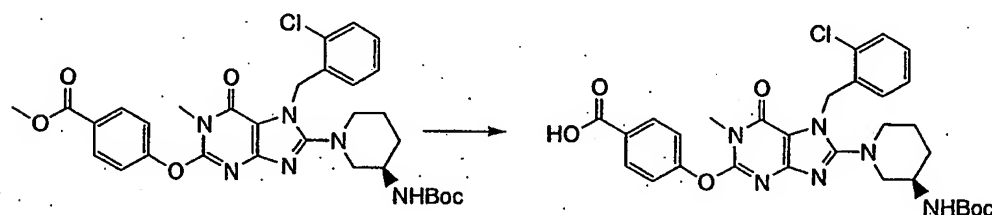


参考例 43 と同様の方法で、参考例 58 の化合物を合成した。

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 56%) .

### 5 参考例 133

4-[[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]オキシ]安息香酸

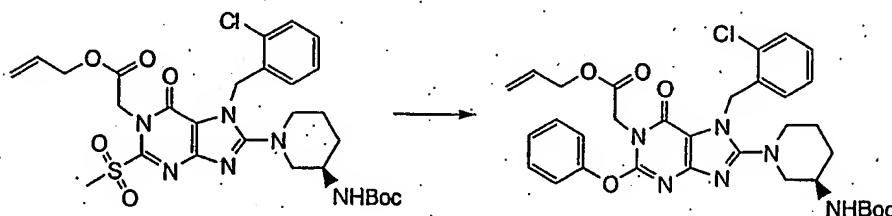


10 参考例 43 と同様の方法で、参考例 133 の化合物を合成した。

MS (ESI+) 609 ( $M^+ + 1$ , 75%) .

### 参考例 67

15 アリル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-フェノキシ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート



参考例 31 と同様の方法で、参考例 67 の化合物を合成した。

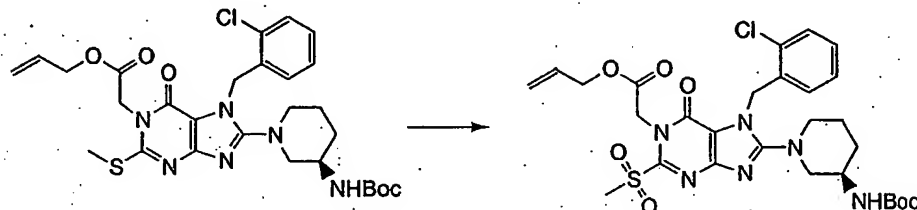
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.41-7.37 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 5H), 6.78 (d,  $J=7.0$ , 1H), 5.88-5.85 (m, 1H), 5.55-5.46 (m, 2H), 5.33-5.21 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.79-4.59 (m, 1H), 4.68-4.11 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.37

(dd,  $J=3.2, 12.5$  Hz, 1H), 3.05–2.96 (m, 3H), 1.75–1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 649 ( $M^+ + 1$ , 30%)

# 5 参考例 6 8

アリル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート



10 参考例 4 7 と同様の方法で、参考例 6 8 の化合物を合成した。

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (380 mg) のメタノール-水混合懸濁液 (25 mL) にオキシゾン (4.65 g, アルドリッチ) を加え室温で一晩激しく攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて中性とし、減圧濃縮した残渣に水を加え、

15 クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた目的物 (440 mg) の粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

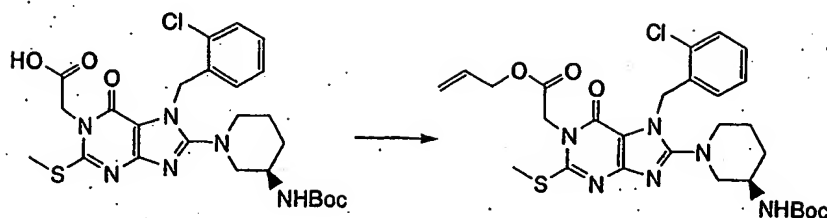
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.40 (dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.81–6.76 (m, 1H), 5.93–5.88 (m, 1H), 5.65–5.60 (m, 1H), 5.31 (dd,  $J=1.4, 17.2$  Hz, 2H), 5.28–5.23 (m, 2H), 4.73–4.67 (m, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.19–3.14 (m, 1H), 3.08–3.03 (m, 2H), 1.74–1.69 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

MS (ESI+) 635 ( $M^+ + 1$ , 36%)

# 25 参考例 6 9

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

300



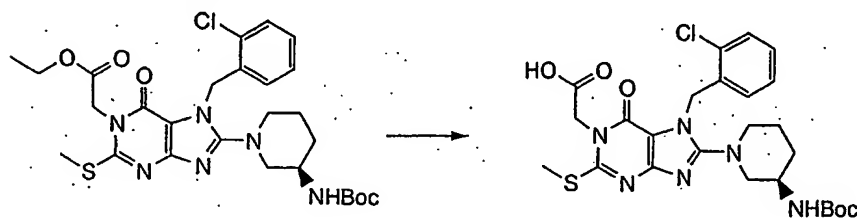
[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸 (563 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド-クロロホルム混合懸濁液 (5 mL + 5 mL) に炭酸カリウム (828 mg)、3-プロモプロペン (0.312 mL) を加え、反応液を室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/酢酸エチル = 20/1 ~ 4/1) で分離・精製し、表題の目的物 (490 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.93-5.88 (m, 1H), 5.56-5.51 (m, 2H), 5.30 (dd, J=1.4, 17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI<sup>+</sup>) 603 (M<sup>+</sup>+1, 99%).

#### 参考例 70

[8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]酢酸



20

エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート (650 mg) のテトラヒドロフラン-エタノール混合溶液 (11 mL + 5.0 mL) に水酸化リチウム水溶液 (1N, 11 mL) を加え反応液を 60℃ で 10 時間加熱攪拌し

301

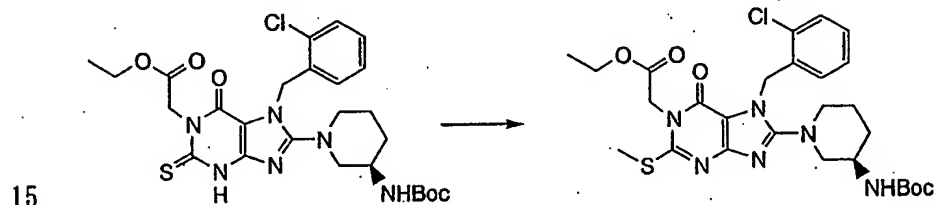
た。反応液を室温まで放冷し、減圧濃縮した残渣に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた目的物 (740 mg) の粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.37 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 5.57-5.52 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.85-4.80 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).  
MS (ESI+) 563 ( $\text{M}^++1$ , 90%).

10

#### 参考例 7.1

エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート



- エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-チオオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート (1.07 g) のアセトニトリル溶液 (27 mL) に炭酸カリウム (489 mg)、ヨウ化メチル (0.110 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, クロロホルム/酢酸エチル=10/1~5/1) で分離・精製し、表題の目的物 (0.690 g) を得た。

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44-7.39 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.58-5.53 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 3

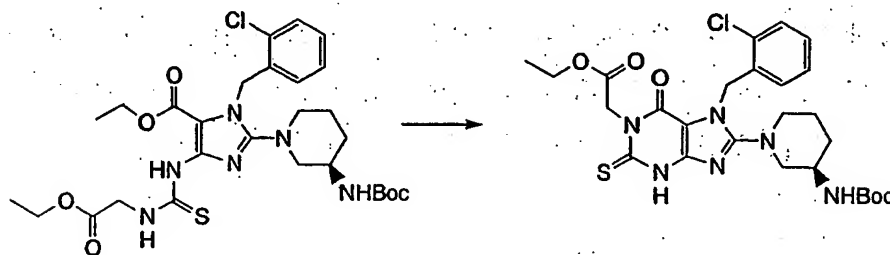
302

H).

MS (ESI+) 591 ( $M^+ + 1$ , 84%)

## 参考例 7 2

- 5 エチル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-2-チオオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート



- エタノール(120 mL)にナトリウム(625 mg)を加えて調製したナトリウム エト  
 10 キシド溶液に、2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(15.4 g)を室温で加えた。反応液を室温で30分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)を加えた。反応液に水およびクエン酸を加え、溶液を弱酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液  
 15 を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(15.4g)を得た。

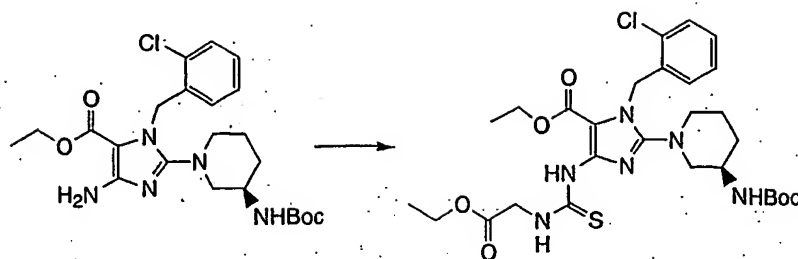
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45-7.40 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.20 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 3H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26  
 20 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

MS (ESI+) 577 ( $M^+ + 1$ , 54%)

## 参考例 7 3

- 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチ  
 25 ル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン

303



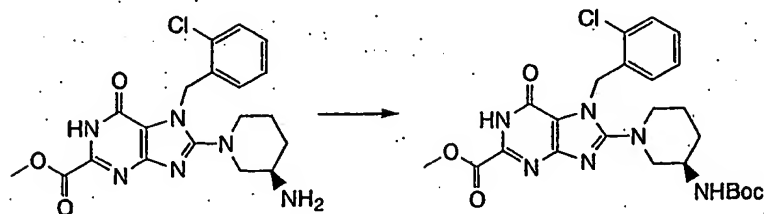
エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (14.8 g) のエタノール溶液 (62 mL) にエチル イソチオシアナトアセテート (10.0 g) を室温で加え、反応液を3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1) で分離・精製し、表題の目的物 (15.4 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.9 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65-4.55 (m, 3H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.20-1.15 (m, 3H).

MS (ESI+) 623 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### 15 参考例 74

メチル 8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート



メチル 8-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキシレート (367 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、水 (5 mL) 及び飽和重曹水 (5 mL) を加え、ジtert-ブチルジカーボネート (192 mg) を加え25℃で4時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後に、酢酸エチル (150 mL) を加え、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で

304

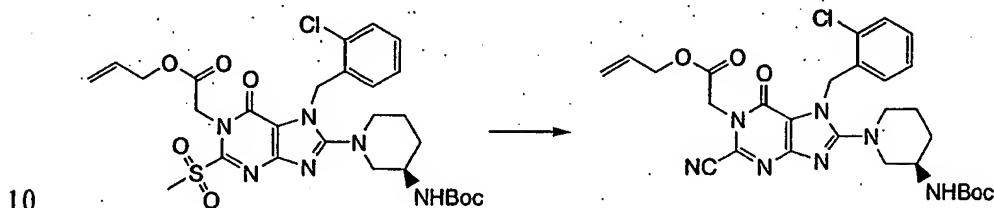
洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，クロロホルム/メタノール=100/1～30/1）で精製して、表題の目的物（102 mg）を得た。

MS (ESI+) 517 ( $M^+ + 1$ , 19%) .

5

#### 参考例 7 5

アリル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-シアノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート



アリル [8-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-7-(2-クロロベンジル)-2-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル]アセテート (505 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.6 mL) に 0℃ でシアン化ナトリウム (36.3 mg) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、水および炭酸水素ナトリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで 2 回抽出した。

15 合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，クロロホルム/酢酸エチル=1/0～10/1）で分離・精製し、表題の目的物（245 mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44–7.39 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.80–6.75 (m, 1H), 5.94–5.89 (m, 1H), 5.63–5.58 (m, 2H), 5.36–5.31 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75–4.70 (m, 3H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 2H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.71–1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

MS (ESI+) 582 ( $M^+ + 1$ , 100%) .

25

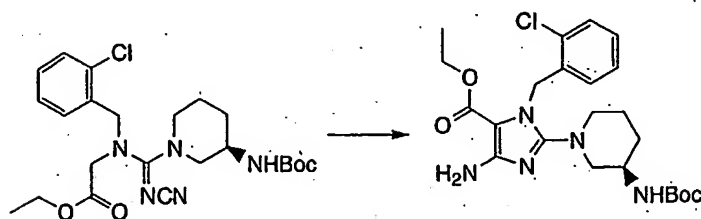
#### 参考例 7 6

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イ



305

ル}-1-(2-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



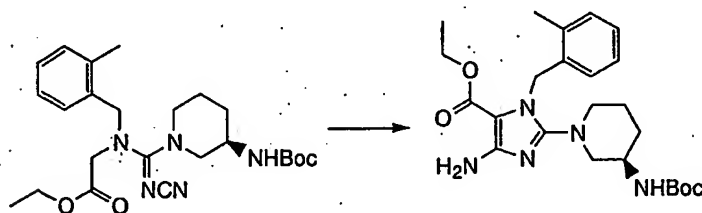
テトラヒドロフラン(223 mL)に室温で水素化ナトリウム(60%, 2.01 g)を加え、30分間攪拌した。反応液にエチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンジル)グリシネート(16.0 g)のテトラヒドロフラン溶液(100 mL)を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水(1.8 mL)を注意深く加え、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物(16.7 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39 (dd, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.23-5.03 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.02 (t, J=7.1Hz, 3H).

MS (ESI+) 478 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### 参考例 134

エチル 4-アミノ-2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-1-(2-メチルベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



参考例 76 と同様の方法で、参考例 134 の化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.15-7.05 (m, 3H), 6.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.98-4.96 (m, 3H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.2

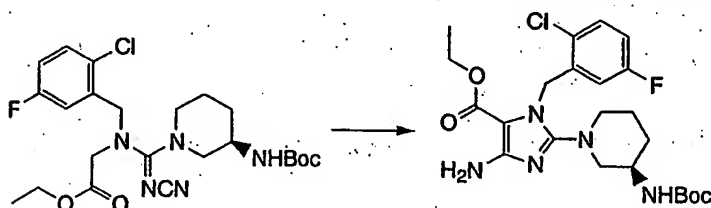
306

9-3.25 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.85-1.49 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.07-1.01 (m, 3H).

MS (ESI+) 458 ( $M^+ + 1$ , 100%)

### 5 参考例 135

エチル 4-アミノ-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-1-(2-メチルペンシル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート



参考例 76 と同様の方法で、参考例 135 の化合物を合成した。

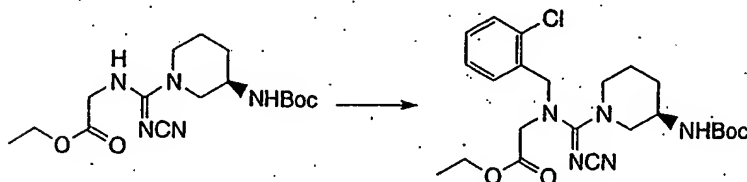
10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33 (dd,  $J=5.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (dt,  $J=3.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.02-4.96 (m, 3H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.28 (dd,  $J=3.2, 12.1\text{Hz}$ , 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 1.79-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.10-1.08 (m, 3H).

MS (ESI+) 496 ( $M^+ + 1$ , 100%)

15

### 参考例 77

エチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロベンシル)グリシネート



20 エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]グリシネート (21.0 g) のアセトニトリル溶液 (113 mL) に室温で2-クロロベンシルプロミド (18.3 g)、炭酸カリウム (24.6 g) を加え、70℃で2時間攪拌した。放冷後反応液を濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=2/1~2/3) で分離・精製

307

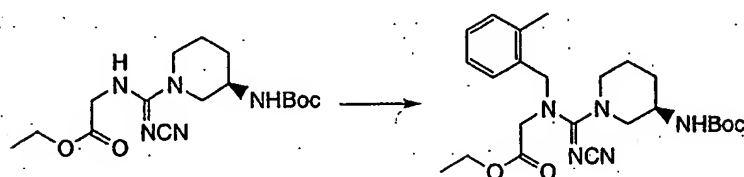
し、表題の目的物 (16.3 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.45-7.40 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.22 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.54-3.25 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 478 ( $M^+ + 1$ , 82%)

### 参考例 136

エチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]-N-(2-メチルベンジル)グリシネート



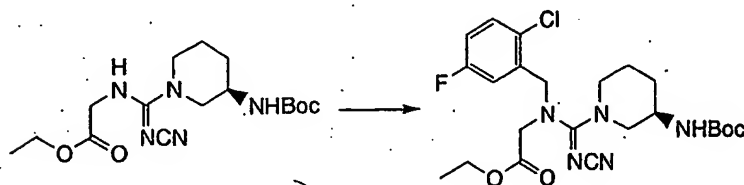
参考例 77 と同様の方法で、参考例 136 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.24-7.18 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.19 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 3H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

MS (ESI+) 458 ( $M^+ + 1$ , 37%)

### 参考例 137

エチル N-[(Z)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル} (シアノイミノ)メチル]-N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)グリシネート



参考例 77 と同様の方法で、参考例 137 の化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.36 (dd,  $J=5.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.06 (m, 1H),

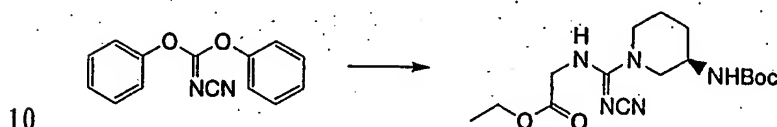
308

7.03-6.98 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.23 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H).

5 MS (ESI+) 496 ( $M^+ + 1$ , 48%)

### 参考例 7 8

エチル N-[(E)-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}(シアノイミノ)メチル]グリシネート



ジフェニル シアノイミドカーボネート (86.8 g) の2-プロパノール懸濁液(1.46 L)に室温で(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (73.0 g) を加え、反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を50℃に昇温し、グリシンエチルエステル塩酸塩(254 g)、トリエチルアミン(254 mL)を加え、さらに昇温して反応液を80℃で6時間攪拌した。室温まで放冷し、析出物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=1/1~0/1)で分離・精製し、表題の目的物(133 g)をアモルファスとして得た。

15

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.61 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.78-3.37 (m, 5H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H).

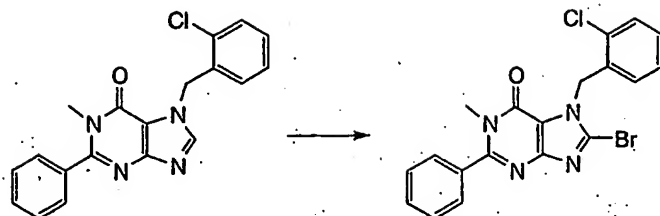
MS (ESI+) 354 ( $M^+ + 1$ , 20%)

25

### 参考例 7 9

8-ブromo-7-(2-クロロベンジル)-1-メチル-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

309



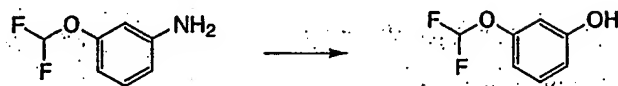
- 水素化ナトリウム(106 mg)のジメチルホルムアミド溶液(2.4 mL)に、8-プロモ-7-(2-クロロベンジル)-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(1.00 g)のジメチルホルムアミド溶液(20 mL)を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.180 mL)を加え、一晩攪拌した。反応液に希塩酸を加え、溶液を酸性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, クロロホルム/メタノール=100/1~50/1)で分離・精製し、表題の目的物(1.03 g)を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.13-8.08 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

MS (ESI+) 431 (M<sup>+</sup>+1, 100%)

#### 15 参考例138

3-ジフルオロメトキシフェノール

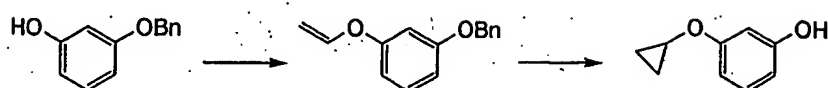


- 3-ジフルオロメトキシアニリン(4.90 g)の15%硫酸水溶液(100 mL)に、0℃で亜硝酸ナトリウム(2.34 g)の水溶液(20 mL)を滴下して30分間攪拌した。その後室温に昇温し、さらに70℃で加熱して2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し水(100 mL)を加えて酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=50/1~5/1)で分離・精製し、表題の目的物(2.13 g)を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.21 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 6.49 (t, J<sub>H-F</sub>=72.5Hz, 1H), 5.40 (br, 1H).

## 参考例 139

## 3-シクロプロポキシフェノール



- 5 窒素雰囲気下、3-ベンジルオキシフェノール (4.00 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に、炭酸セシウム (2.34 g)、2-クロロエチル-p-トルエンシルボネート (9.39 g) を加え 65℃ で 30 時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却し、固体をろ過にて除き、ろ液を減圧濃縮した。さらに粗生成物のトルエン溶液 (50 mL) に *tert*-ブトキシカリウム (6.73 g) を加えて 110℃ で 1 時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水 (300 mL) を加えて酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=100/1~20/1) で分離・精製し、ビニルエーテル中間体 (3.44 g) を得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.44-7.18 (m, 6H), 6.72-6.59 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (dd, J=1.6, 13.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=1.6, 6.1 Hz, 1H).

- 窒素雰囲気下、ジエチル亜鉛 (11.58 mL 1M ヘキサン溶液) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (12 mL) を -5℃ に冷却して、トリクロロ酢酸 (1.89 g) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (5 mL) をゆっくり滴下して 20 分間撹拌した。さらにジヨードメタン (0.93 mL) を滴下して 10 分間撹拌した後、上記のビニルエーテル中間体 (1.31 g) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (5 mL) を滴下した。その後徐々に 2 時間かけて室温に昇温し終夜撹拌した。反応液に 2N 塩酸 (20 mL) を加えて 1,2-ジクロロエタンを減圧留去した後にジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。有機層を 1N 塩酸、2.5N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=100/1~20/1) で分離・精製し、3-シクロプロポキシフェノールのベンジルエーテル (0.74 g) を得た。次に得られたベンジルエーテル (0.74 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 及びエタノール (20 mL) の溶液に 10% パラジウム-カーボン触媒 (50% wet) (0.36 g) を加えて水素雰囲気下、

室温で5時間攪拌した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトろ過後、ろ液を減圧濃縮して表題の3-シクロプロポキシフェノール (0.51 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.12 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.65-6.56 (m, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 5.33 (br, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 0.76-0.73 (m, 4H).

5.

### 試験例

#### 試験例 1

#### In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験

- 10 DPP-IV酵素を含むウシ血漿、或いはヒト血清をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9) にて希釈して実験に使用した (ウシ血漿: final 5倍希釈、ヒト血清: final 10倍希釈)。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、室温にてインキュベートした後、基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100  $\mu\text{M}$  になるように添加し室温にて
- 15 反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度を  $\text{IC}_{50}$  値として算出した。2～7回の実験の平均値を表1に示す。

(表1)

被験化合物	DPPIV阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	
	ウシ	ヒト
実施例 3	8	—
実施例 1 6	1 4	8
実施例 2 5	1 6	—
実施例 2 8	1	3
実施例 2 9	5	—
実施例 6 4	1 3	7
実施例 6 1	2 7	1 0
実施例 6 8	5 6	1 7
実施例 7 3	4 0	2 1
実施例 7 4	8 9	6 7
実施例 5 2	1 7	9
実施例 4 9	1 4	6
実施例 5 3	2 1	8
実施例 7 6	1 2	6
実施例 9 1	2 7	1 0
実施例 4 6	8 0	5 4
実施例 4 5	2 3	7
実施例 6 0	4 1	1 8
実施例 3 9	2 4	1 5
実施例 9 3	1 0	8
実施例 9 4	6 5	2 2
実施例 7 2	3 0	2 4
実施例 7 1	1 9 3	1 0 4
実施例 9 2	2 2	9
実施例 1 0 8	7	2
実施例 1 0 7	7	2

(—：未検討)

試験例 2ラットにおける血中DPP-IV阻害作用測定試験

- 5 SDラットに対し、被験化合物の0.5%MC懸濁液を3 mg/kgの用量で経口投与した。対照群には0.5%MC溶液のみを経口投与した。投与前、及び投与1、2、4、6、24時間後に尾静脈より採血し、直ちに遠心分離を行うことにより血漿を分取した。得られた血漿をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9) にて希釈し (final 20倍希釈) 試験例1と同様に基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-



Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度 $100\mu\text{M}$ になるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度 $12.5\%$ となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長 $360\text{nm}$ 、測定波長 $460\text{nm}$ における蛍光強度を測定した。被験化合物投与前の血漿中DPPIV活性に対する被験化合物投与後の血漿中DPPIV活性の割合を計算し、血漿中DPPIV阻害率を算出した。また、DPPIV阻害率をプロットしたグラフ下の面積 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) を算出し、被験化合物の *in vivo* におけるDPPIV阻害活性の総合的な指標とした。その結果を表2に示す。

(表2)

被験化合物	被験化合物投与後の各時間における阻害率(%)					$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\% \times \text{h}$ )
	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h	
実施例6 4	24	21	28	23	1	347
実施例6 7	80	79	75	71	31	1340
実施例6 8	69	72	74	63	30	1229
実施例7 3	64	69	69	61	28	1176
実施例7 2	57	56	61	49	16	902
実施例7 1	23	28	29	26	11	476

(n=3)

試験例3マウスにおける血中DPPIV阻害作用測定試験

高脂肪食を負荷したC57BLマウスに対し、被験化合物の $0.5\%$ MC懸濁液を $3\text{mg/kg}$ の用量で経口投与した。対照群には $0.5\%$ MC溶液のみを経口投与した。化合物投与前及び、投与2、4、6、10、24時間後に尾静脈より採血し、直ちに遠心分離を行うことにより血漿を分取した。得られた血漿をアッセイバッファー ( $25\text{mM}$  Tris-HCl,  $140\text{mM}$  NaCl,  $10\text{mM}$  KCl,  $\text{pH}7.9$ ) にて希釈し (final 20倍希釈) 試験例1と同様に基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度 $100\mu\text{M}$ になるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度 $12.5\%$ となるように添加して反応を停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長 $360\text{nm}$ 、測定波長 $460\text{nm}$ における蛍光強度を測定した。被験化合物投与前の血漿中DPPIV活性に対する被験化合物投与後の血漿中DPPIV活性の割合を計算し、血漿中DPPIV阻害率を算出し

## 3 1 4

た。また、DPPIV阻害率をプロットしたグラフ下の面積 (AUC (0-24h)) を算出し、被験化合物のin vivoにおけるDPPIV阻害活性の総合的な指標とした。その結果を表3に示す。

5 (表3)

被験化合物	被験化合物投与後の各時間(h)における阻害率(%)				AUC <sub>0-24h</sub> (%×h)
	2 h	4 h	6 h	24 h	
実施例 6 4	17	17	22	47	1597
実施例 3 9	37	60	79	87	533
実施例 9 3	60	73	79	88	451
実施例 9 4	43	69	76	86	543

(n=2~4)

試験例 4

ラットに経口投与したときの被験化合物の血清中濃度 (実施例49の化合物)

- 10 実施例49の化合物を投与した血清は、液一液抽出法で処理した。すなわち、SDラット (雄、7週齢) に、実施例49の化合物を0.5%MC懸濁液にて10 mg/kg (5 mL/kg) で経口投与した。実施例49の化合物の血清中濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC/MS/MS) により測定した。すなわち、ラット血清0.1 mLに、内部標準溶液 (0.5 µg/mL) 100 µLを添加してミキサーにて約10秒間攪拌した。これに標準緩衝液 (pH 6.86、和光純薬) 1mLおよび酢酸エチル3 mLを加えて、10分間垂直方向に振とう抽出後、遠心分離 (3,000 r.p.m., 室温、10分間) した。有機層を分取後、窒素気流下40℃で蒸発乾固した残渣にメタノール0.1 mLおよび水0.1 mLを加えて、ミキサーにて約10秒間攪拌して得られた溶液2 µLをLC/MS/MSで測定した。

- 20 LC条件において、カラムはCadenza CD-C18 (長さ50mm、直径4.6mm、粒子径3 µm) を用いた。溶離液は10 mM酢酸アンモニウム水溶液/メタノール (2:8) 混液を用い、流速は0.2 mL/minとした。MS条件においては、装置にはTSQ7000 LC/MS/MS System (ThermoFinnigan) を使用し、イオン化法にはESIを用い、測定モードは正イオン、モニタリング法はSRM (Selective Reaction Monitoring) で測定した。経口投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表4に示した。

ラットに経口投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例45または76の化合物）

- 実施例45または76の化合物を投与した血清は、固相抽出法で処理した。すなわち
- 5、SDラット（雄、7週齢）に、実施例45または76の化合物を0.5%MC懸濁液にて10 mg/kg(5 mL/kg)で、それぞれ経口投与した。投与後のラット血清の0.05 mLに、内部標準溶液（0.05  $\mu$ g/mL）400  $\mu$ Lを添加した後、転倒混和した。その溶液100  $\mu$ Lを自動固相抽出装置にて、固相抽出、濃縮を行い、MS/MS測定器に導入することにより測定した。
- 10 自動固相抽出機はProspekt-2（Spark）を用い、固相カートリッジはODSカートリッジを用いた。LC条件においては、分析カラムはMightysil RP-18 GP（長さ50 mm、直径2.1 mm、粒子径3  $\mu$ m）を用い、溶離は10 mM酢酸アンモニウム水溶液/メタノール混液を用いたグラジエント法で実施した。MS条件においては、装置にAPI4000 LC/MS/MS System（Applied Biosystem）を使用し、イオン化法にはESIを用い、測定
- 15 モードは正イオン、モニタリング法はMRM（Multiple Reaction Monitoring）で測定した。経口投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表4に示した。

（表4） ラットに経口投与したときの各被験化合物の血清中濃度

被験化合物	薬物の血漿中濃度：単位（ng/mL）						
	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
実施例49	ND	ND	ND	ND	12.7	41.2	ND
実施例45	10.5	30.9	37.4	55.3	149.0	264.0	88.3
実施例76	17.2	69.9	99.9	123.0	208.0	224.0	32.9

ND:検出限界(10 ng/mL)以下。

20

試験例5

ラットに静脈内投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例49の化合物）

- SDラット（雄、7週齢）を用い、実施例49の化合物の水溶液（生理食塩水/0.1 N
- 25 塩酸水＝9/1）を1 mg/kg(5 mL/kg)で尾静脈内に投与した。以下、試験例4における実施例49の化合物と同様な方法によって、実施例49の化合物の血清中での濃度を

測定した。静脈内投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表5に示した。

ラットに静脈内投与したときの被験化合物の血清中濃度（実施例45または76の化合物）

SDラット（雄、7週齢）を用い、実施例45の化合物の水溶液（50%ポリエチレングリコール/0.1 N 塩酸水=9/1）または実施例76の化合物の水溶液（12%ポリエチレングリコール）を1 mg/kg (5 mL/kg)で、それぞれ尾静脈内に投与した。以下、試験例4における実施例45および76の化合物と同様な方法によって、実施例45および76の化合物の血清中での濃度を、それぞれ測定した。静脈内投与後の各採血時点の平均血清中濃度を表5に示した。

（表5） ラットに静脈内投与したときの各被験化合物の血清中濃度

被験化合物	薬物の血漿中濃度：単位（ng/mL）							
	5分	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
実施例49	98.5	66.8	45.7	37.7	24.2	16.7	9.79	ND
実施例45	41.2	27.1	27.0	28.0	36.7	29.9	32.3	9.85
実施例76	59.2	39.9	30.5	36.5	32.3	23.9	29.7	2.96

ND:検出限界(10 ng/mL)以下。

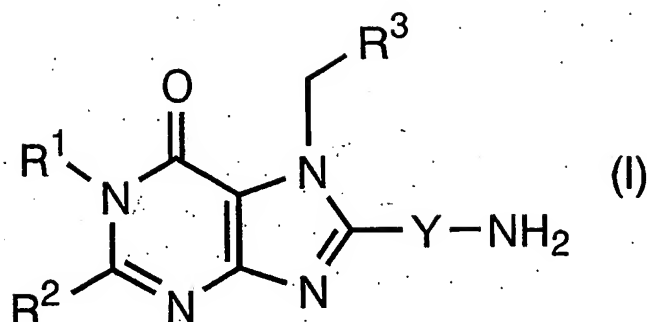
#### 産業上の利用可能性

本発明によってDPP-IV阻害活性を有し、安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

## 請求の範囲

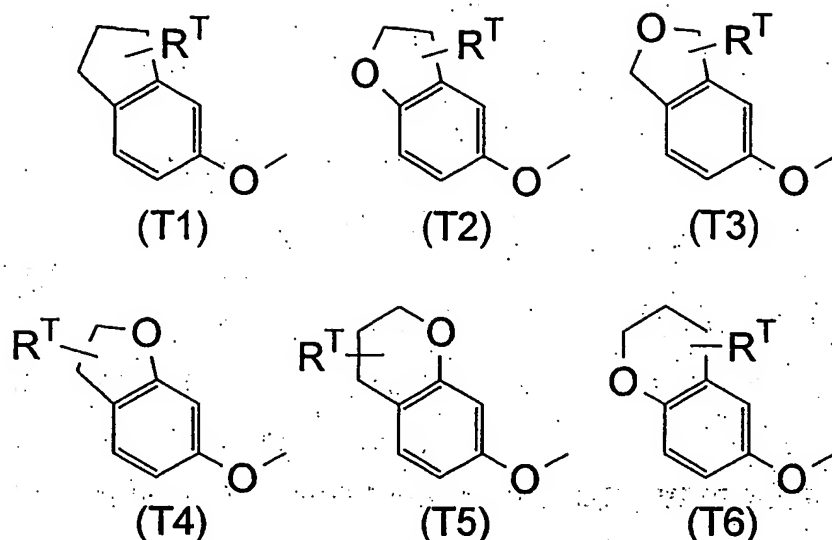
## 1. 式 (I)



5 [式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル  
 10 オキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよい  
 15 アロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または下記式 (T1) ~ (T6) で表される基：

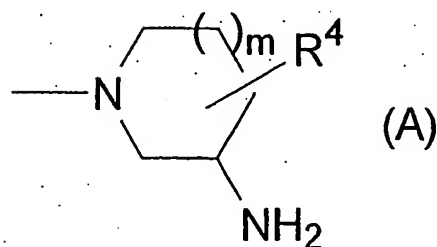
20



- (式中、 $R^T$ は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^T$ が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはプテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)を表し；

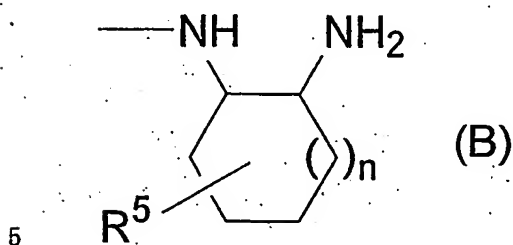
- $R^3$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

— $Y-NH_2$ は、下記式 (A) で表される基、または下記式 (B) で表される基を表す。



- (式中、 $m$ は0、1、または2を表し、 $R^4$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されて

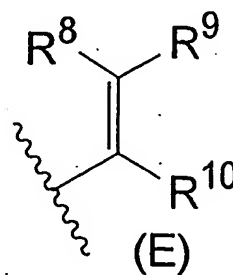
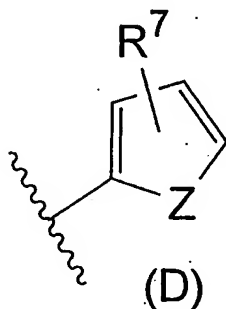
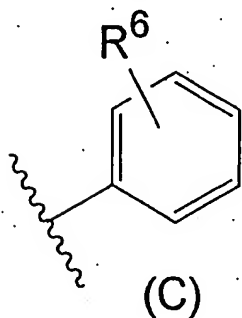
もよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^4$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、



(式中、 $n$ は0、1、または2を表し、 $R^5$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの $R^5$ が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

15 2.  $-Y-NH_2$ が式(A)で表される基であり、 $m$ が1もしくは2であるか、または、 $-Y-NH_2$ が式(B)で表される基であり、 $n$ が1もしくは2である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20 3.  $R^3$ が下記式(C)、(D)または(E)のいずれかの基である、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



(式中、Zは、酸素原子、 $-S(O)_p-$ 、または $-N(R^{11})-$ を表し、

$R^6$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または2つの $R^6$ が一緒になって $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基を表し、

$R^7$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、またはハロアルコキシ基を表し、

$R^8$ はメチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^9$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子、または臭素原子を表し、

$R^{10}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

pは0、1または2を表し、

$R^{11}$ は水素原子またはアルキル基を表す。)

4.  $R^3$ が式(C)もしくは式(E)である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

5.  $R^3$ が式(C)であり、 $R^6$ が、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、ハロアルキルカルボニル基、またはシクロアルキルカルボニル基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

6.  $R^3$ が式(C)であり、 $R^6$ が1つ存在し、ハロゲン原子である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

7.  $R^3$ が2-クロロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メチル-5-フルオロフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、または2-シアノ-5-フルオロフェニルである、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ



## 3 2.1

グ、またはそれらの薬学上許容される塩。

8.  $R^1$ が水素原子、炭素原子数1から3の置換されていてもよいアルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

9.  $R^1$ が式:  $-R^a-R^b-R^c$ で表される基である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。ここで、

$R^a$ はアルキレン鎖を、

$R^b$ は単結合またはカルボニル基を、

$R^c$ は置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。

10.  $R^1$ が水素原子、メチル、またはエチルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

11.  $R^1$ がメチルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

12.  $R^2$ が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

13.  $R^2$ がシアノ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、または置換されてもよいアリールオキシ基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

14.  $R^2$ が置換アリールオキシ基である、請求項13に記載の化合物もしくはその

プロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

15.  $R^2$ が置換ヘテロアリールオキシ基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

5. 16.  $R^2$ が式(T1)～(T6)で表される基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

10. 17.  $R^2$ が、式： $-O-T_x-O-T_y$ （式中、Oは酸素原子を表し、 $T_x$ はフェニレン基、ピリジンジイル基、ピリミジンジイル基、またはチオフェンジイル基を表し、 $T_y$ は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルアルキル基、または置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。）で表される基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

15. 18.  $T_x$ がフェニレン基である、請求項17記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

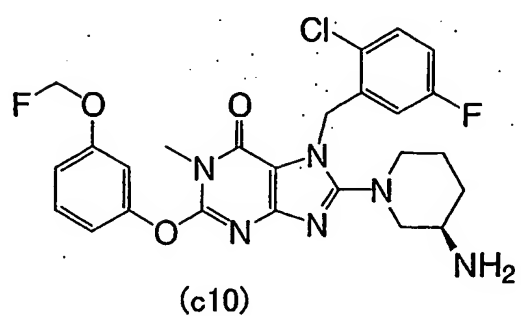
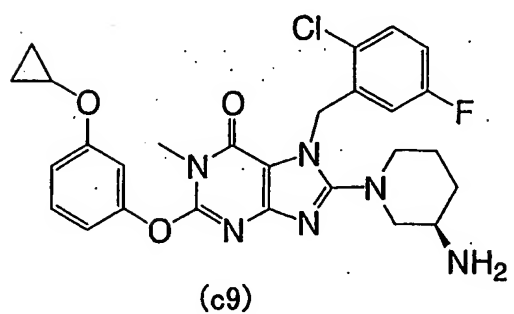
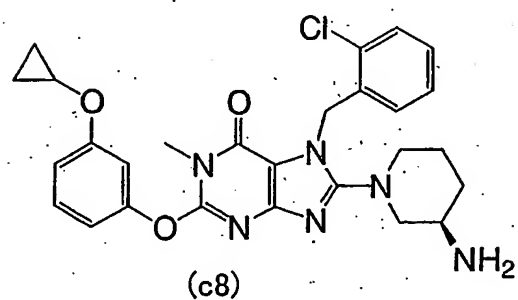
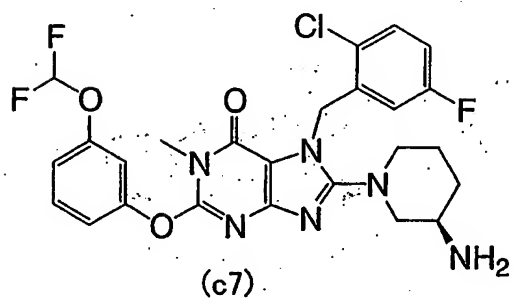
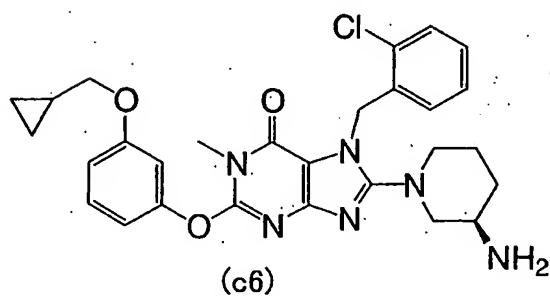
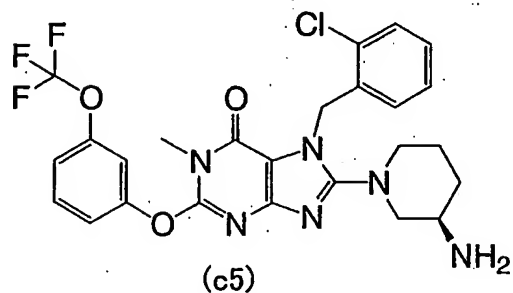
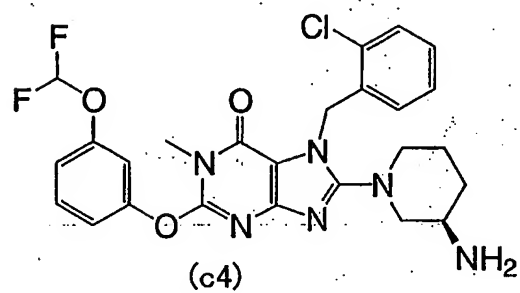
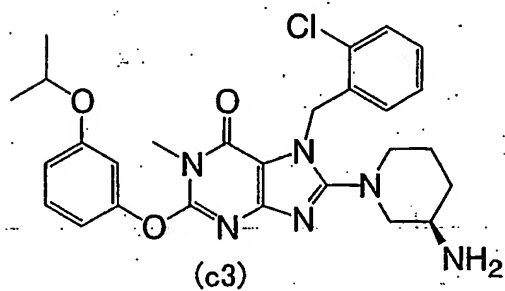
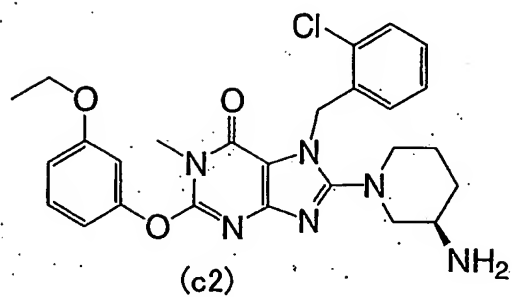
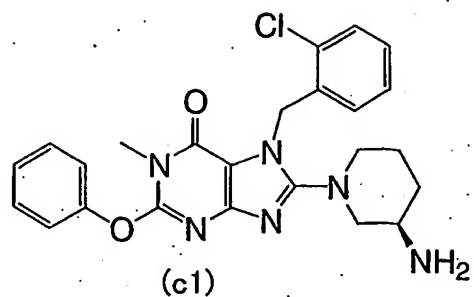
19.  $T_x$ がm-フェニレンである、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20. 20.  $T_y$ が、置換アルキル基、置換シクロアルキル基、または置換されてもよいシクロアルキルアルキル基である、請求項19記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

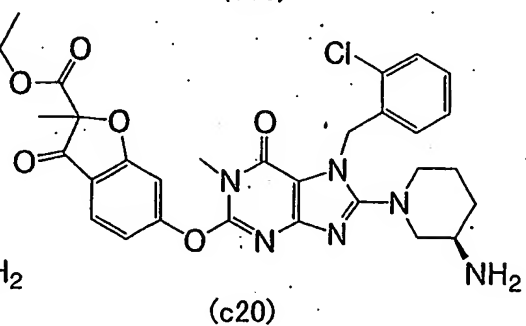
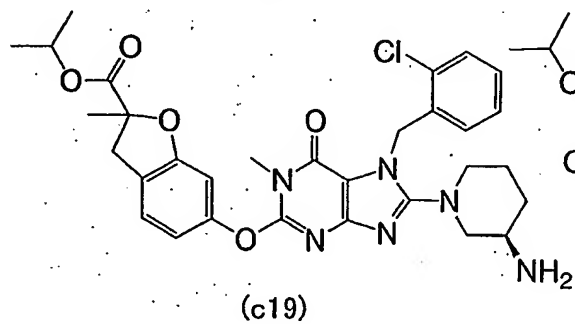
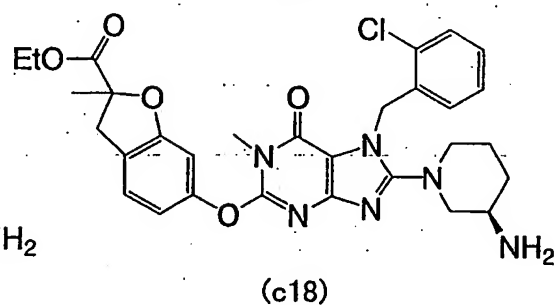
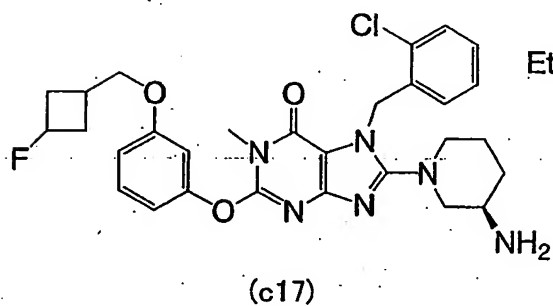
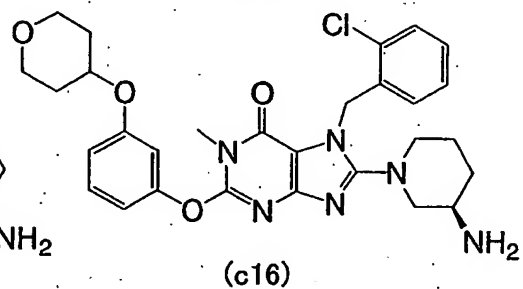
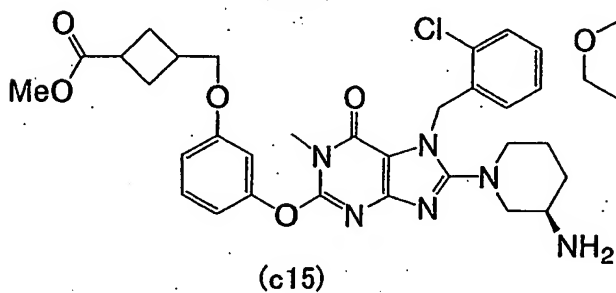
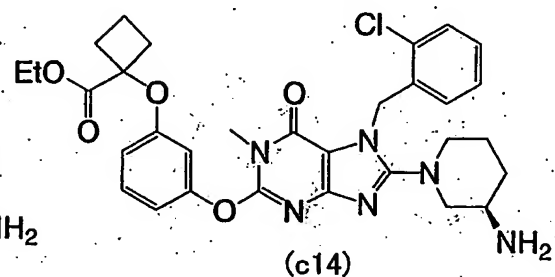
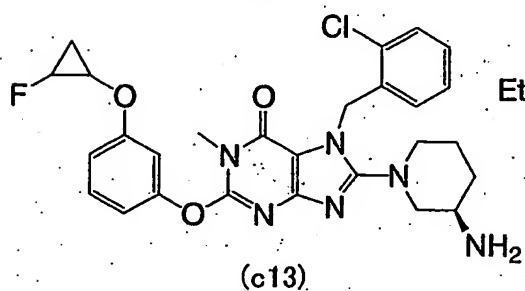
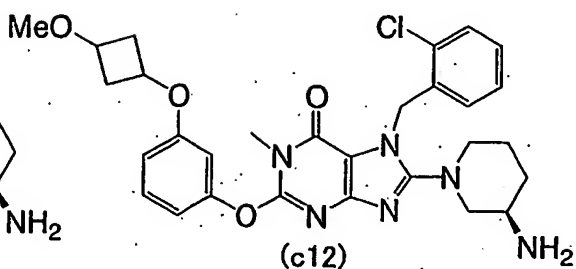
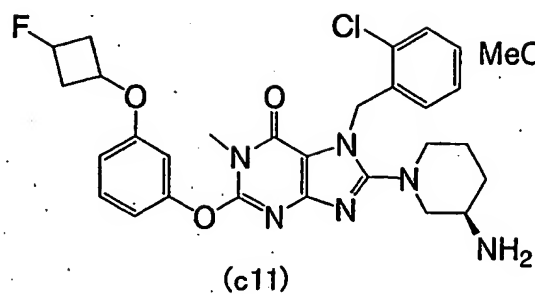
21.  $T_y$ で表される基の置換基が、ハロゲン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基である、請求項20記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

22. 式(I)で表される化合物が、下記式(c1)～(c36)：

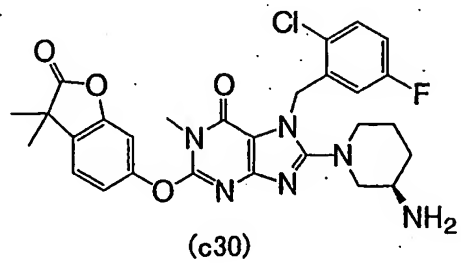
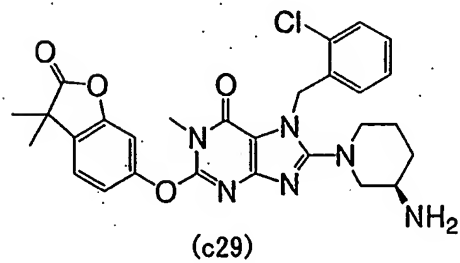
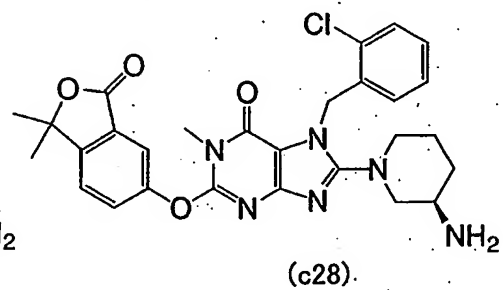
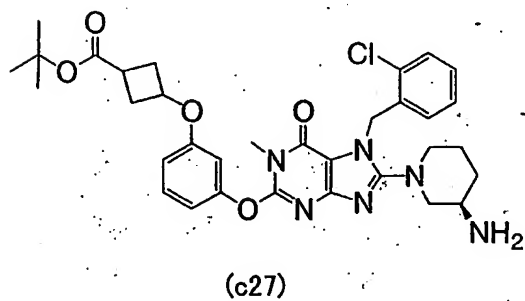
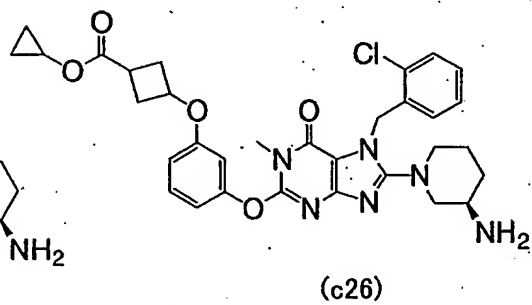
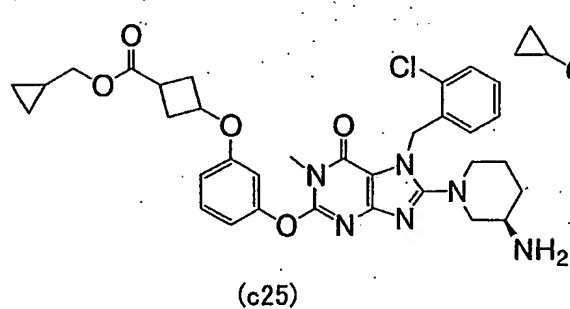
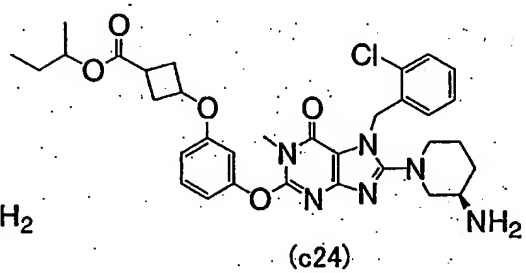
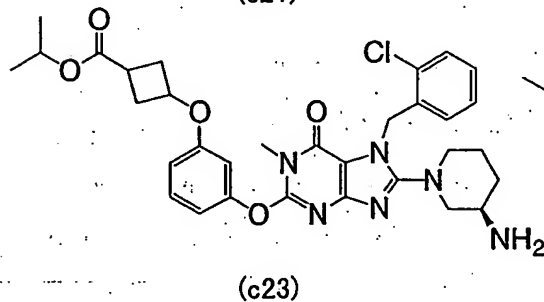
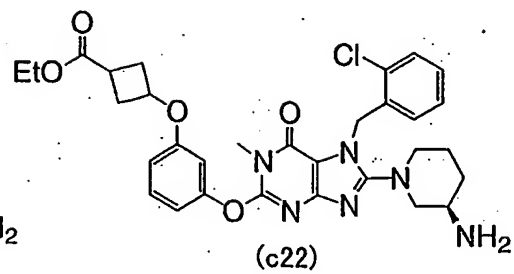
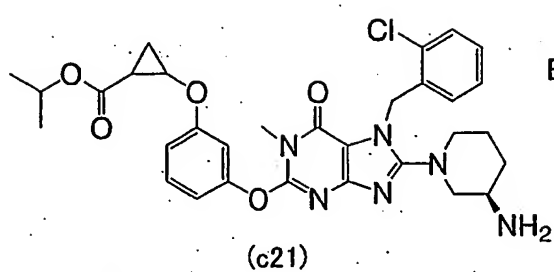
3 2 3



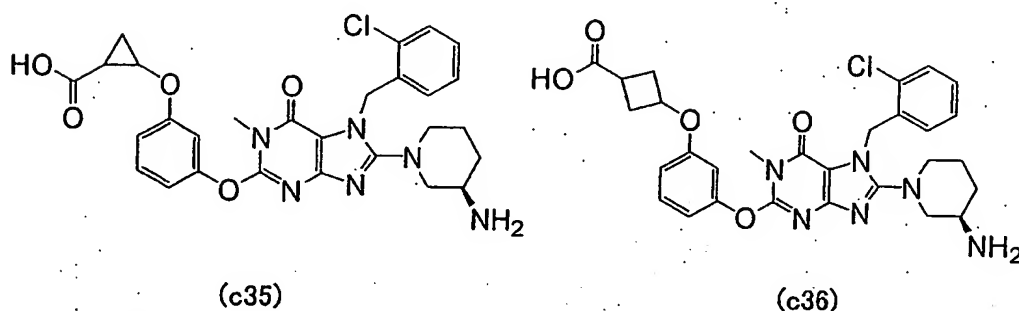
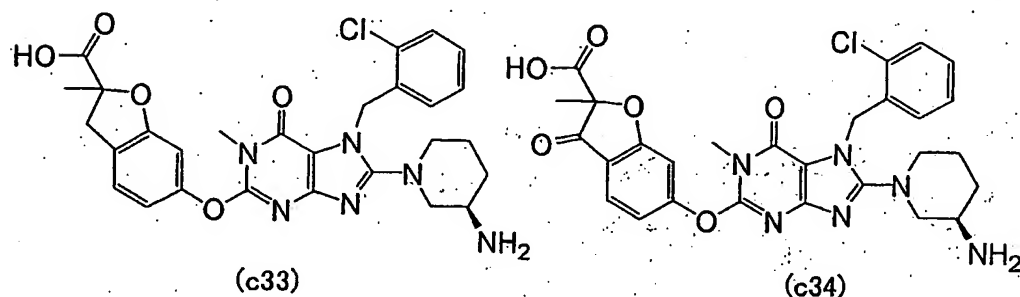
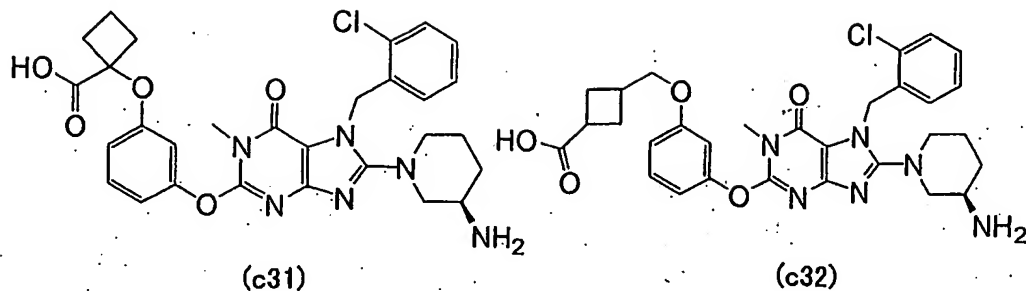
3 2 4



3 2 5



3 2 6



である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

23. 請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

24. 請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

25. 請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

26. ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

27. 糖尿病治療剤の製造のための、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合

物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

28. 治療を必要とする患者に、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006104

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52,  
31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18,  
35/04, 13/08, 19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52,  
31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18,  
35/04, 13/08, 19/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 04/018469 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H. & CO.K.G.), 04 March, 2004 (04.03.04), Full text & DE 10238477 A1 & US 2004/122228 A1	1-27
P, X	WO 03/104229 A1 (Eisai Co., Ltd.), 18 December, 2003 (18.12.03), Full text & US 2004/116328 A1	1-27
A	WO 03/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S), 27 March, 2003 (27.03.03), & US 2003/199528 A1	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 June, 2004 (30.06.04)Date of mailing of the international search report  
20 July, 2004 (20.07.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006104

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & EP 1404675 A1 & US 2003/105077 A1	1-27

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006104

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 28 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. C17 C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. C17 C07D, 473/30, 473/18, 473/06, 473/04, 473/22, A61K31/52, 31/5377, A61P43/00, 29/00, 19/02, 37/06, 1/00, 3/04, 31/18, 35/04, 13/08, 19/10 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 04/018469 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G.M.B.H & CO. K. G.) 2004.03.04 全文参照 & DE 10238477 A1 & US 2004/122228 A1	1-27
P X	WO 03/104229 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.18 全文参照 & US 2004/116328 A1	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	30.06.2004	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 4 P 9282 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/024965 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2003. 03. 27 & US 2003/199528 A1	1 - 27
A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003. 01. 16 & EP 1404675 A1 & US 2003/105077 A1	1 - 27

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 28 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**